

CHEMICAL COMPOUNDS**Publication number:** JP11506419 (T)**Publication date:** 1999-06-08**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- **international:** A61K31/675; A61K31/70; A61K31/7042; A61K31/7052;
A61K31/7064; A61K31/7068; A61K31/7072; A61K31/7076;
A61K31/708; A61P31/18; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00;
C07F9/6512; C07F9/6524; C07H19/10; C07H19/20;
A61K31/675; A61K31/70; A61K31/7042; A61P31/00;
A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07F9/00; C07H19/00;
(IPC1-7): C07H19/10; A61K31/70; C07F9/6512; C07F9/6524;
C07H19/20

- **European:** A61K31/675; C07F9/6512E; C07H19/10E; C07H19/20

Application number: JP19960528160T 19960313**Priority number(s):** WO1996GB00580 19960313; GB19950005025 19950313**Also published as:** WO9629336 (A1) US6455513 (B1) PT820461 (E) NZ303711 (A) MX9706942 (A)[more >>](#)

Abstract not available for JP 11506419 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9629336 (A1)**

The invention relates to masked monophosphate nucleoside analogues, their preparation and their therapeutic use in the treatment of viral infection, including infection by HIV. In particular, the invention relates to aryl phosphoramidate 2',3'-dideoxy and 2',3'-dideoxycidhydro of nucleoside analogues and of PMEA.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-506419

(43) 公表日 平成11年(1999)6月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 07 H 19/10		C 07 H 19/10
A 61 K 31/70	ABD	A 61 K 31/70
	ADU	ADU
	AED	AED
C 07 F 9/6512		C 07 F 9/6512
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-528160
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)3月13日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)9月12日
(86) 国際出願番号 PCT/GB96/00580
(87) 国際公開番号 WO96/29336
(87) 国際公開日 平成8年(1996)9月26日
(31) 優先権主張番号 9505025.8
(32) 優先日 1995年3月13日
(33) 優先権主張国 イギリス(GB)

(71) 出願人 メディカル・リサーチ・カウンシル
イギリス国ロンドン・ダブリュー1エヌ・
4エーエル、パーク・クレセント・20
(71) 出願人 ユニバーシティ・カレッジ・カーディ
フ・コンサルタンツ・リミテッド
イギリス国カーディフ・シーエフ1・3テ
ィーイー、ピー・オー・ボックス・923
(71) 出願人 レガ・ファウンデーション
ベルギー国バー-3000・ルーヴァン、ミン
デルブルーデルストラート・10
(74) 代理人 弁理士 酒井 一

最終頁に続く

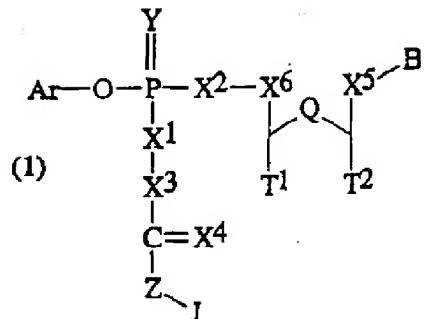
(54) 【発明の名称】 化学的化合物

(57) 【要約】

本発明は、マスク化モノホスフェートスクレオシド類似物、それらの調製及びHIVによる感染を含むウイルス感染の治療におけるそれらの治療学的使用に関する。特に、本発明は、スクレオシド類似物及びPMEAのアリールホスホールアミデート2', 3'-ジデオキシ及び2', 3'-ジデオキシジデヒドロ体に関する。

【特許請求の範囲】

1. 式(1)の化合物



ここで、Arはアリール基であり；

Yは酸素又は硫黄であり；

X¹はO、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され

、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X²～X⁶は無くてもよく；又はX⁶はCH₂でX²は(X¹とは独立に)O、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X³はC₁₋₆アルキル基であり；

X⁴は酸素又はCH₂であり；

X⁵は無くてもよく、又はCH₂であり；

ZはO、NR⁵、S、アルキル及びアリール基から選択され、ここでR⁵は水素、アルキル及びア

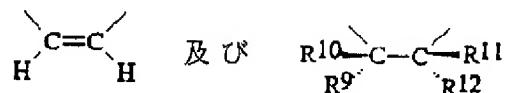
リール基から選択され；

Jは水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択され

；

QはO、NR⁶、S、CR⁶R⁷、CR⁶W³及びCW³W⁴から選択され、ここでR⁶及びR⁷は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W³及びW⁴はヘテロ原子であり；

T^1 及び T^2 は独立に水素及び $C H_2 R^8$ から選択され、ここでは R^8 は H 、 $O H$ 及び F から選択され；又は T^1 及び T^2 は一緒に結合し、結合物は基



から選択され、

ここで R^9 は H 、ハロゲン、 $C N$ 、 $N H_2$ 、 $C O -$ アルキル及びアルキルから選択され；

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は独立に H 、 N_3 、ハロゲン、 $C N$ 、 $N H_2$ 、 $C O -$ アルキル及びアルキルから選択され；

B はプリン又はピリミジン塩基である；

又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

2. 請求項1記載の化合物であって、

Y が酸素であり；

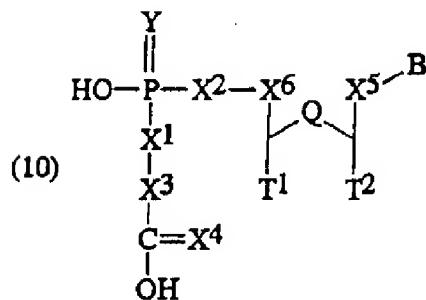
X^1 が $N H$ であり；

X^3 が $C H R^1$ であり；

X^4 が酸素であり；且つ

Z が酸素である化合物。

3. 式(10)の化合物



又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

4. 請求項3記載の化合物であって、

Y が酸素であり；

X^1 が $N H$ であり；

X^3 が $C H R^1$ であり；且つ

X^4 が酸素である化合物。

5. 請求項 1 から 4 のいずれか 1 項記載の化合物であって、

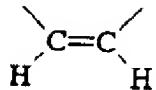
X^2 が酸素であり；

X^6 が $C H_2$ であり；

Q が酸素であり；

X^5 が無く；且つ

T^1 及び T^2 が一緒に基：—



を含む化合物。

6. 請求項 5 記載の化合物であって、B がチミンである化合物。

7. 請求項 6 記載の化合物であって、Ar、R¹ 及び J が以下の通り規定される化合物。

化合物 参照番号	A r	R ¹	J
3 2 3	4-EtPh	Me	Me
3 2 4	Ph	Me	Me
3 2 7	4-FPh	Me	Me
5 2 6	3-CF ₃ Ph	Me	Me
5 4 6	3, 5-Cl ₂ Ph	Me	Me
7 3 0	Ph	Me	Bz1
7 7 6	2, 4-Br ₂ Ph	Me	Me
7 7 9	F ₅ Ph	Me	Me
8 6 2	Ph	Me	Hexyl
8 6 3	Ph	Bz1	Me
8 6 4	Ph	CH ₂ iPr	Me
8 6 5	Ph	iPr	Me
8 6 6	Ph	H	Me
8 6 7	Ph	[CH ₂] ₂ SMe	Me
8 6 8	2, 4Br ₂ Ph	Me	Bz1
8 7 7	Ph	Bz1	Bz1
8 7 8	Ph	Bz1	tBu
8 9 2	Ph	Me	Cyclohexyl
8 9 3	Ph	Me	tBu
1 0 7 8	Ph	CH ₂ CO ₂ H	Me
1 2 1 4	Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(NH ₂)NH	Me
1 2 1 8	Ph	Me	n-Pent
1 2 1 9	Ph	Me	neo-Pent
1 2 2 6	Ph	Me	1-Naphthyl
1 2 2 7	Ph	Me	2-Naphthyl

8 . 請求項 1 から 4 のいずれか 1 項記載の化合物であって、

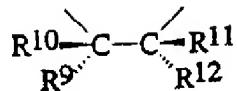
X²が酸素であり；

X⁶が C H₂であり；

Q が酸素であり；

X⁵が無く；且つ

T¹及び T²が一緒に基：－



を含む化合物。

9 . 請求項 8 記載の化合物であって、B がアデニン又はチミンである化合物。

1 0 . 請求項 1 から 4 のいずれか 1 項記載の化合物であって、

X² - X⁶が無く；

Q が酸素であり；

X^5 が $C H_2$ であり；

T^1 及び T^2 が独立に水素及び $C H_2 R^8$ より選択されここで R^8 は H 、 $O H$ 及び F から選択される化合物。

1 1 . 請求項 9 記載の化合物であって、B がアデニンである化合物。

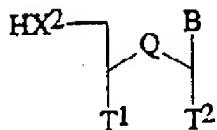
1 2 . 請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物であって、治療、予防又は診断の方法における使用のための化合物。

1 3 . 請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物の使用であって、ウイルス感染の治療又は予防のための医薬の

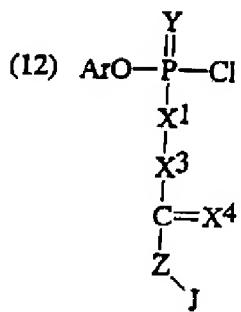
製造における使用。

1 4 . 請求項 1 3 記載の化合物の使用であって、前記ウイルス感染が $H I V$ を含む使用。

1 5 . 請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物の製造方法であって、式(1 1)



の化合物の、式(1 2)



の化合物との反応を含む方法。

1 6 . ウイルス感染の予防又は治療の方法であって、そのような治療を必要とする患者への、有効用量の、請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の投与を含む方法。

17. 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物の使用であって、ヌクレオシド耐性独立又はヌクレオシド5' - トリホスフェート独立作用モードによる逆転写酵素の阻害における使用のための医薬の製造における使用。

18. 薬剤学的に許容しうる賦形剤と組み合わせた請求項1

から11のいずれか1項記載の化合物を含む薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

化学的化合物

本発明は、新しいクラスのヌクレオシド類似物、及び例えばヒト後天性免疫不全症候群（AIDS）の病原物質と考えられるヒト免疫不全ウイルス（HIV）等のウイルス感染の予防及び治療におけるそれらの治療学的使用に関する。

HIVの阻害剤として、ヌクレオシド類似物の使用に多くの興味が持たれてい
る。2'，3'－ジデオキシ-2'，3'－ジデヒドロチミジン（d4T）及び
3'－アジド-3'－デオキシチミジン（AZT）はいずれも知られたHIVの
阻害剤である(Hitchcock et al., Antiviral Chem. Chemother. (1991), 2, 125
; Mansuri et al., Antimicrob. Agents Chemother., (1990), 34, 637)。これ
ら及び他のヌクレオシド類似物によるHIVの阻害は、従来、*in vivo*に
おけるヌクレオシド類似物の、(ホスト細胞)キナーゼ酵素による、対応する5
'－チオホスフェートへの変換に依存すると考えられている。しかしながら、こ
の(ホスト細胞)キナーゼ酵素が媒介する活性化への完全な依存性は、乏しい活
性、耐性の発現、及び臨床的毒性をもたらしうる。

キナーゼ酵素への依存性を減少させるために、いくつかの化学療法ヌクレオシ
ド類似物の生物活性ヌクレオチド形態の、マスク化(masked)ホスフェートプロド
ラッグの使用が提案されている(McGuigan et al., Nucleic Acids Res., (1989)
,

17, 6065; McGuigan et al., Ibid., (1989), 17, 7195; Chawla et al., J. Med. Chem., (1984), 27, 1733; Sergheraert et al., J. Med. Chem. (1993), 36, 826-830)。特に、McGuiganら(J. Med. Chem. 36, 1048-1052(1993))は、AZTのアリールエステル-ホスホールアミデート(phosphoramidate)誘導体の調製を報告している。これらの化合物の*in vitro*の評価は、この化合物は抗HIV活性を有することを明らかにしている。しかしながら、「正常」チミジンキナーゼに富んだ(TK^+)細胞においては、このような化合物の活性は、親のヌクレオシドAZTよりも、少なくとも1オーダー(an order of magnitude)は少なかつた。 TK^- 欠乏(TK^-)細胞においてのみ、アリールエステル-ホスホ

ールアミデート誘導体の活性は実質的に維持された反面AZTの活性は減弱され、誘導体の活性はAZTのそれを上回った。

McGuiganら(Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 3, (6). 1203-1206(1993))はまた、d4Tのトリエステルホスフェート誘導体の調製を報告している。ここでも、これらの化合物のin vitro評価が、化合物が顕著な抗HIV活性を有することを明らかにしている一方で、TK⁺細胞における活性は親ヌクレオシドd4Tのそれを下回る。

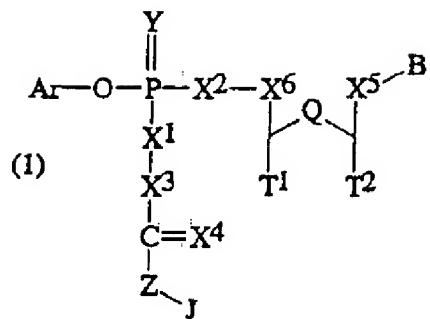
AbrahamとWagner(Nucleosides and Nucleotides 13(9). 1891-1903(1994))は、ヌクレオシドホスホールアミデートジエステル及びトリエステルの調製を報告しているが、何の生物活性も報告していない。

非環状ヌクレオシド類似物9(2-ホスホノメトキシエチル)アデニン(PMEA)及びその類似物が、ヘルペスウイルス及びHIVを含むレトロウイルスに対する活性を示すことが示されている(Calio et al., Antiviral Res., (1994), 23(1). 77-89; Balzarini et al., AIDS, (1991), 5(1), 21-28)。

今まで、マスク化プロドラッグを提供するアプローチは、AZT、d4T等の親ヌクレオシド類似物のTK⁺細胞における抗ウイルス活性を増強するのに失敗してきた。さらに、ヌクレオシド類似物に対する、その生物活性なら'ートリホスフェート型における耐性の発現は、報告されたマスク化ホスフェートプロドラッグ及びそれらの親ヌクレオシド類似物をポテンシャル的に無効なものとしてきた。

ここに、ある特定のクラスのマスク化ヌクレオシド類似物が、TK⁻及びTK⁺細胞の両方において、非常に有力なウイルス阻害剤であり、なおかつヌクレオシド(例えばd4T)耐性ウイルスに対し活性を保持することが見いだされた。

本発明によれば、式(1)の化合物



ここで、Arはアリール基であり；

Yは酸素又は硫黄であり；

X¹はO、N R³、S、C R³ R⁴、C R³ W¹及びC W¹ W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X²—X⁶は無くてもよく；又はX⁶はC H₂でX²は(X¹とは独立に)O、N R³、S、C R³ R⁴、C R³ W¹及びC W¹ W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X³はC₁₋₆アルキル基であり；

X⁴は酸素又はC H₂であり；

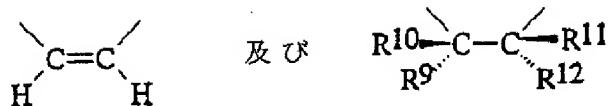
X⁵は無くてもよく、又はC H₂であり；

ZはO、N R⁵、S、アルキル及びアリール基から選択され、ここでR⁵は水素、アルキル及びアリール基から選択され；

Jは水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択され；

QはO、N R⁶、S、C R⁶ R⁷、C R⁶ W³及びC W³ W⁴から選択され、ここでR⁶及びR⁷は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W³及びW⁴はヘテロ原子であり；

T¹及びT²は独立に水素及びC H₂ R⁸から選択され、ここではR⁸はH、O H及びFから選択され；又はT¹及びT²は一緒に結合し、結合物は基



から選択され、

ここでR⁹はH、ハロゲン、CN、NH₂、CO-アルキル及びアルキルから選択され；R¹⁰、R¹¹及びR¹²は独立にH、N₃、ハロゲン、CN、NH₂、CO-アルキル及びアルキルから選択され；

Bはプリン又はピリミジン塩基である；

又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物が提供される。

本発明の化合物は有力な抗ウイルス剤である。特に、これらはTK⁻及びTK⁺細胞の両方においてHIVに対し非常に活性である。特に驚くべきことは、本発明の化合物の、ヌクレオシド耐性HIVに対する活性である。これらの観察は、これらの化合物の活性が、従来の作用モード（ホスフェートアリールエステル及びP-X¹の結合の加水分解と、それに続く5'-トリホスフェート誘導体へのキナーゼ依存変換を必要とする）には全面的には依存せず、全く異なる作用モードにより起こることを示している。ここに示される実験データは、本発明の化合物及び代謝物が、これまで認識されなかった代謝経路及び作用機構を介し、逆転写酵素（reverse tr

anscriptase, RT）阻害剤として直接作用することを示している。

アルキル基として本明細書において示すものは、分枝又は非分枝の、環状又は非環状の、飽和又は不飽和の（例えばアルケニル又はアルキニル）ヒドロカルビルラジカルを意味する。環状の場合、アルキル基は好ましくはC₃からC₁₂、より好ましくはC₅からC₁₀、より好ましくはC₅からC₇である。非環状の場合、アルキル基は好ましくはC₁からC₁₆であり、より好ましくはC₁からC₆であり、より好ましくはメチルである。アルコキシ及びアリールオキシ基として示すものは、アルキル-O-及びアリール-O-基をそれぞれ意味する。アルコイル及びアリールオイル基として示すものは、アルキル-CO-及びアリール-O-をそれぞれ意味する。

本明細書においてアリール基として示すものは、フェニル若しくはナフチル等の芳香基、又は1つ以上の、好ましくは1つのヘテロ原子を含むヘテロ芳香基例えばピリジル、ピロリル、フラニル及びチオフェニルを意味する。好ましくは、アリール基はフェニル又は置換フェニルを含む。

アルキル及びアリール基は、置換されていてもされていなくてもよく、好ましくは置換されていない。置換されている場合、一般的には1から3の置換物が存在し、好ましくは1の置換物である。置換物は、ハロゲン原子及びハロメチル基例えば $C(F_3)CCl_3$ ；酸素含有基例えばオキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アルコイル、アルコイルオキシ、アリールオキシ、アリールオイル、及び

アリールオイルオキシ；窒素含有基例えばアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、アジド及びニトロ；硫黄含有基例えばチオール、アルキルチオール、スルホニル及びスルホキシド；それ自体が置換されていてもよいヘテロ環基；それ自体が置換されていてもよいアルキル基、及びそれ自体が置換されていてもよいアリール基例えばフェニル及び置換フェニルを含むことができる。アルキルは、置換及び非置換ベンジルを含む。

本明細書においてヘテロ環基として示すものは、1以上のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフリル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7-アザインドリル、イソインダゾリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾキサジニル、キノキサジニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル及びカルボリニルを含む基を意味する。

本明細書においてポリ環基として示すものは、それ自体が置換されていてもよい2以上の非芳香カルボサイクリック(carbocyclic)又はヘテロサイクリック環を

含む基を意味する。

本明細書においてハロゲンとして示すものは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素ラジカル、好ましくはフッ素又は塩素ラジカルを意味する。

基 Ar は、置換又は非置換アリール基を含み、ここで用語「アリール基」及び前記基の可能な置換は上に規定した通りである。好ましくは、Ar は置換又は非置換フェニル基である。特に好ましい置換物は電子吸引基例えはハロゲン（好ましくは塩素又はフッ素）、トリハロメチル（好ましくはトリフルオロメチル）、シアノ及びニトロ基である。好ましくは、Ar はフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、p-シアノフェニル、又はp-ニトロフェニルである。

Y は酸素又は硫黄である。好ましくは、Y は酸素である。

X¹ は O、N R³、S、C R³ R⁴、C R³ W¹ 及び C W¹ W² から選択され、ここで R³ 及び R⁴ は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹ 及び W² はヘテロ原子である。好ましくは X¹ は O、S、及び N R³ から選択される。好ましくは、X¹ は N R³ である。存在する場合、R³ は好ましくは H である。存在する場合、W¹ 及び W² は独立にいずれのヘテロ原子例えはハロゲン好ましくはフッ素を含んでもよい。

X² - X⁶ は無くてもよく；又は X⁶ は C H₂ で X² は (X¹ とは独立に) O、N R³、S、C R³ R⁴、C R³ W¹ 及び C W¹ W² から選択され、ここで R³ 及び R⁴ は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹ 及び W² はヘテロ原子である。存在する場合、X² は好ましくは酸素である。存在する

場合、R³ は好ましくは H である。存在する場合、W¹ 及び W² は独立にいずれのヘテロ原子例えはハロゲン好ましくはフッ素を含んでもよい。

X⁴ は酸素又は C H₂ である。好ましくは X⁴ は酸素である。

X⁵ は無くてもよく、又は C H₂ である。

Z は O、N R⁵、S、アルキル及びアリール基を含むことができ、ここで R⁵ は H、アルキル及びアリール基から選択される。好ましくは、Z は O 又は N R⁵ で

ある。好ましくは、R⁵は水素である。最も好ましくは、Zは酸素である。

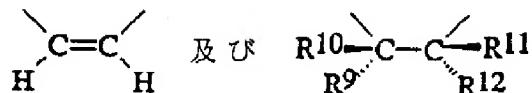
Jは水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択される。好ましくは、Jは置換又は非置換アルキル基である。好ましくは、Jは置換又は非置換C₁₋₆アルキル基、好ましくはベンジル又はメチル基である。

X³はC₁₋₆アルキル基である。X³はC₁₋₆の置換又は非置換の、分枝又は非分枝の、メチレン鎖とすることができます。好ましくは、X³は基CR¹R²であり、ここでR¹及びR²は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択される。好ましくは、少なくともR¹及びR²の1つは水素である。R¹及びR²が異なる場合、それらが結合する炭素原子は不斉中心であることが認識されるであろう。この部位の立体化学は、R又はS又は混合とすることができます。R³及びR⁴の1つが水素である場合、立体化学は好ましくはSである。

QはO、NR⁶、S、CR⁶R⁷、CR⁶W³及びCW³W⁴から選択され、ここでR⁶及びR⁷は独立に水素、アルキル及び

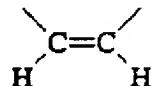
アリール基から選択され；W³及びW⁴はヘテロ原子例えばハロゲン原子、好ましくはフッ素である。好ましくは、QはO、S、CH₂又はCF₂である。最も好ましくは、Qは酸素である。

T¹及びT²は独立に水素及びCH₂R⁸から選択され、ここでR⁸はH、OH及びFから選択され；又はT¹及びT²は一緒に結合し、結合物は基：-



から選択され、ここでR⁹はH、ハロゲン、CN、NH₂、CO-アルキル及びアルキルから選択され、好ましくはR⁹はH又はFであり；R¹⁰、R¹¹及びR¹²は独立にH、N₃、ハロゲン、CN、NH₂、CO-アルキル及びアルキルから選択され、好ましくはR¹⁰、R¹¹及びR¹²は独立にH、F及びN₃から選択される。

R₉は3'-α位に対応し、R¹⁰は3'-β位に対応することが認識されるであろう。好ましくはT¹及びT²は一緒に結合し、結合物は基：-

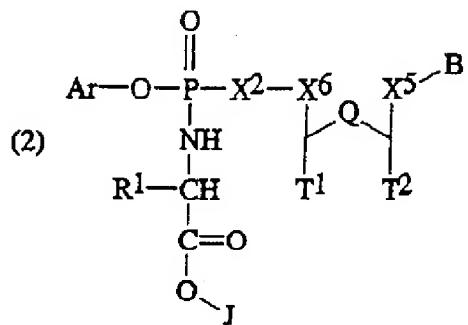


を形成する。

Bはプリン又はピリミジン塩基、例えばアデニンチミン、

ウラシル、シトシン又はグアニン及びこれらの誘導体を含む。これらの誘導体は置換プリン又はピリミジン塩基を含み、ここで置換物は上に規定された通りである。置換塩基の例は5-置換ピリミジンを含む。好ましくは、Bはアデニン又はチミンである。

好ましくは本発明は式(2)の化合物

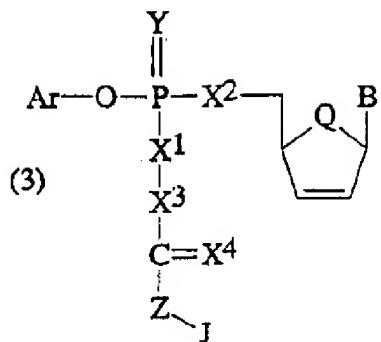


ここでAr、R¹、J、X²、X⁵、X⁶、Q、T¹、T²及びBは上に規定された通りであり；又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物を提供する。

基-NH-CHR¹-CO₂Jがカルボキシー保護α-アミノ酸に対応することが認識されるであろう。好ましくは、基R¹はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン等の天然アミノ酸の側鎖に対応する。好ましくはR¹はアラニン又はフェニルアラニン側鎖にそれぞれ対応するMe又はPhCH₂である。好ましくは、不斉中心-CHR¹-の立体化学は、L-アミ

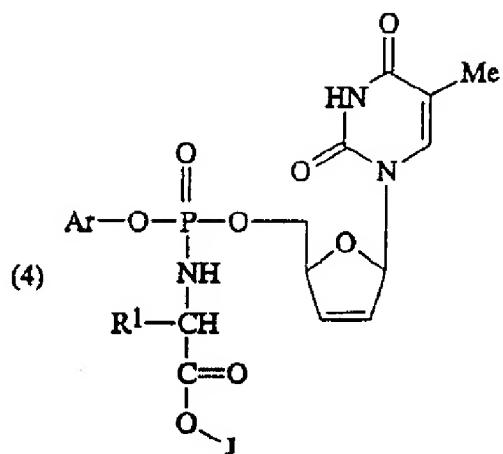
ノ酸に対応する。

1つの好ましい実施態様によれば、本発明は、式(3)の化合物を提供する：



ここで、Ar、Y、X¹、X²、X³、X⁴、Z、Q及びBは上に規定された通りである。

より好ましくは、本発明は式(3)による、式(4)の化合物：—

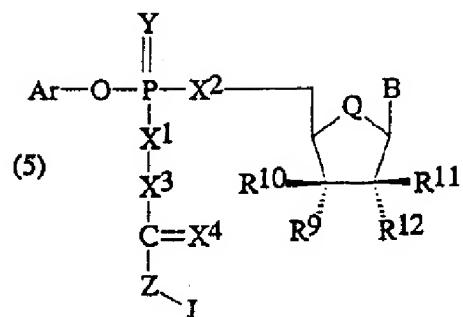


ここでAr、R¹及びJは上に規定した通りである；又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物を提供する。好ましくは、本発明は、Ar、R¹及びJが表1に規定される式(4)の化合物を提供する。

表1

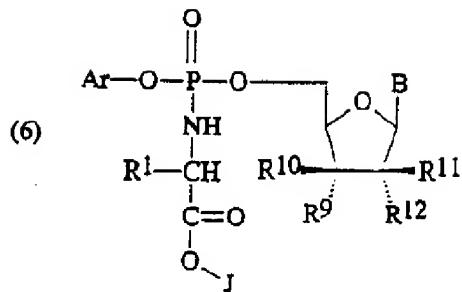
化合物 参照番号	A r	R ¹	J
3 2 3	4-EtPh	Me	Me
3 2 4	Ph	Me	Me
3 2 7	4-FPh	Me	Me
5 2 6	3-CF ₃ Ph	Me	Me
5 4 6	3, 5-Cl ₂ Ph	Me	Me
7 3 0	Ph	Me	Bzl
7 7 6	2, 4-Br ₂ Ph	Me	Me
7 7 9	F ₅ Ph	Me	Me
8 6 2	Ph	Me	Hexyl
8 6 3	Ph	Bzl	Me
8 6 4	Ph	CH ₂ iPr	Me
8 6 5	Ph	iPr	Me
8 6 6	Ph	H	Me
8 6 7	Ph	[CH ₂] ₂ SMe	Me
8 6 8	2, 4Br ₂ Ph	Me	Bzl
8 7 7	Ph	Bzl	Bzl
8 7 8	Ph	Bzl	tBu
8 9 2	Ph	Me	Cyclohexyl
8 9 3	Ph	Me	tBu
1 0 7 8	Ph	CH ₂ CO ₂ H	Me
1 2 1 4	Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(NH ₂)NH	Me
1 2 1 8	Ph	Me	n-Pent
1 2 1 9	Ph	Me	neo-Pent
1 2 2 6	Ph	Me	1-Naphthyl
1 2 2 7	Ph	Me	2-Naphthyl

さらに好ましい実施態様によれば、本発明は、式(5)の化合物を提供する



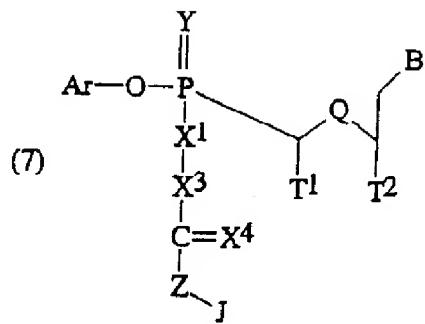
ここで A r 、 Y 、 X¹ 、 X² 、 X³ 、 X⁴ 、 Z 、 J 、 R⁹ 、 R¹⁰ 、 R¹¹ 、 R¹² 、 Q 及び B は上に規定した通りである。

さらに好ましくは、本発明は式(5)による、式(6)の化合物を提供する：



ここで Ar、R¹、J、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及びBは上に規定した通りである。

さらに好ましい実施態様によれば、本発明は式(7)の化合物を提供する：—

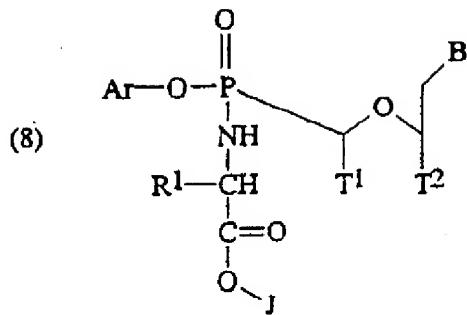


ここで Ar、Y、X¹、X³、X⁴、Z、J、Q及びBは上に規定した通りであり、T¹及びT²は独立にH及びCH₂R⁸から選択され、ここでR⁸は上に規定される通りである。好ましくは、Bはプリン塩基である。さらに好ましくは、Bはアデニンである。好ましくは、T¹は水素である。好ましくは、T²はCH₂R⁸である。これらの化合物は、ヘルペスウイルス及びレトロウイルスに対して活性を有することが示されて

いる(Cilio et al., Antiviral Res., (1994), 23(1), 77-89; Balzarini et al., AIDS, (1991), 5(1), 21-28)非環状ヌクレオシド類似物9-(2-ホスホニルメトキシエチル)アデニン(PMEA)の類似物である。

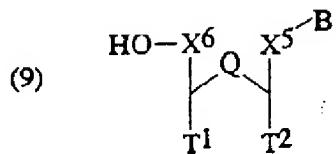
より好ましくは、本発明は、式(7)による、式(8)の化合物を提供する：

—



ここで A r 、 R ¹ 、 J 、 T ¹ 、 T ² 及び B は上に規定した通りである。

対応するヌクレオシド類似物 (9) と比べて、 i n v i t r o 及び i n v i v o の両方の試験で、顕著に増強された抗ウイルス効力を示すことは、本発明のアリールエステルホスフェート化合物 (1) の特徴である。



さらに、本発明の化合物は、対応する類似物 (9) に比べて、顕著に減少した毒性を示す。

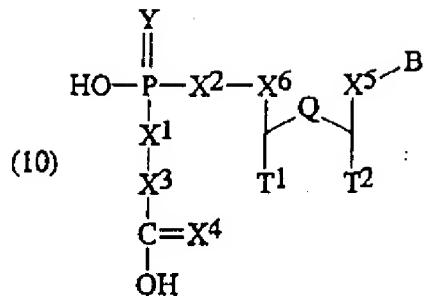
本発明の化合物は、従って、対応するヌクレオシド類似物

に比べて、非常に増強された選択性指標 (C C ₅₀ (毒性) : E C ₅₀ (活性) の比) を示す。

本発明の化合物を放射標識したものを用いた実験は、化合物がヌクレオシド 5'-トリホスフェートの増強された細胞内レベルを与えることを示している。この増強は T K - 細胞において特に顕著である。従って、本発明の化合物は部分的に知られた代謝経路で働くことができる。

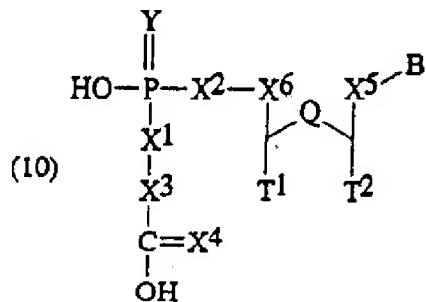
しかしながら、本発明の化合物は、 H I V のヌクレオシド耐性株に対して驚くべき活性を示すことが見いだされている。このことは、本発明の化合物が、 5'-トリホスフェート代謝物とは独立の経路によっても働くことを示している。

本発明の化合物は、代謝物 (10) の高いレベルでの細胞内発生を導くことが示されている。



代謝物（10）はまた、対応する式（1）の化合物の、ブタ肝臓エステラーゼ処理により調製することができる。さらに、式（10）の化合物はHIVからの逆転写酵素の直接阻害剤であることが示されている。

本発明のさらなる特徴によれば、式（10）の化合物



ここでAr、Y、X¹、X²、X³、X⁴、X⁶、T¹、T²、Q、X⁵及びBは上に規定した通りである、又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物が提供される。

(10)等の抗ウイルス性代謝物の細胞内発生は、いくつかの理由で、本発明の重要な特徴である。第1に、(10)のRTに対する直接活性は、多くの場合遅い、さらなるヌクレオチドキナーゼ媒介リン酸化の必要を除く。ヌクレオシドモノホスフェートがホストのヌクレオチドキナーゼの基質でない場合、たとえトリホスフェートが優秀なRT阻害剤であっても、活性は乏しく抗ウイルス効率は低い。このような場合、(10)等の代謝物の発生は非常に顕著な抗ウイルス作用の増強をもたらす。このような化合物はそれ自体直接、又は再構成(rearrangement)、分解又は不均衡(disproportionation)産物を介し、又はコンタミナント(contaminant)を介して働くことができる。さらに、(10)等の代謝物の構

造はさらにR.Tの知られた構造との結合を最適化するために設計することができ、そのような修飾された代謝物はここに記載された技術を用いて細胞内に運ぶことができ、さらに抗ウイルス効果を増強することができる。

「薬剤学的に許容しうる誘導体」とは、いずれの薬剤学的に許容しうる塩、エステル又はそのようなエステルの塩又は他の、受容者への投与に際し式(1)又は(10)の化合物を(直接又は間接に)提供できるいずれの化合物をも意味する。「薬剤学的に許容しうる代謝物」とは、式(1)又は(10)の化合物が示すヌクレオシド耐性独立の又はヌクレオシド5'-トリホスフェート独立のモードの逆転写酵素阻害の上昇を与える、式(1)又は(10)の化合物の代謝物又は残基を意味する。

本発明のさらなる特徴によれば、治療、好ましくはウイルス感染の予防又は治療の方法における使用のための、本発明の化合物が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、ウイルス感染の予防又は治療のための医薬の製造における本発明の化合物の使用が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、ウイルス感染の予防又は治療の方法であって、そのような治療を必要とする患者への、有効用量の本発明の化合物の投与を含む方法が提供される。

ウイルス感染は、いずれのウイルス感染をも含む。例えば、H.I.V及びH.S.V.1及びH.S.V.2を含むヘルペスウイルス、C.M.V、V.Z.V、E.B.V、H.A.V、H.B.V、H.C.V、H.D.V、パピローマ、狂犬病及びインフルエンザを含む。

好ましくは、ウイルス感染はH.I.V感染を含み、より好ましくはH.I.V-I及びH.I.V-IIを含む。化合物がH.I.V-I及びH.I.V-IIの両方に良好な活性を示すことは本發

明の特徴である。

本発明のさらなる特徴によれば、ヌクレオシド耐性独立又はヌクレオシド5'-トリホスフェート独立作用モードによる逆転写酵素の阻害における使用のための医薬の製造における本発明の化合物の使用が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物を薬剤学的に許容しうる賦形剤と組み合わせて含む薬剤組成物が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物を薬剤学的に許容しうる賦形剤と結合させる工程を含む、薬剤組成物の調製方法が提供される。

本発明に使用される医薬は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、空路（エアロゾル）、直腸、膣及び局所（口腔及び舌下を含む）投与を含む、経口又は非経腸経路で投与することができる。

経口投与のために、本発明の化合物は、一般的には錠剤若しくはカプセルの剤形で、粉末若しくは顆粒として、又は水溶液若しくは懸濁液として提供される。

経口使用のための錠剤は、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味料、香料、着色料及び保存料等の薬剤学的に許容しうる賦形剤と混合された活性成分を含む。適切な不活性希釈剤は炭酸ナトリウム及びカルシウム、リン酸ナトリウム及びカルシウム、及び乳糖を含み、一方コーンスターク及びアルギン酸は適切な崩壊剤である。結合剤は、でんぶん及びゼラチンを含むことができ、一方滑沢剤が存在する場合は、

一般的にはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。必要であれば、錠剤はグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレート等の材料で被覆し、胃腸管における吸収を遅らせることができる。

経口使用のためのカプセルは、活性成分が中で固体希釈剤と混合される硬ゼラチンカプセル、及び活性成分が中で水又はピーナッツオイル、液体パラフィン又はオリーブオイル等の油と混合される軟ゼラチンカプセルを含む。

経直腸投与のための製剤は、例えばカカオ脂又はサリチル酸塩等を含む適切な基剤を伴う坐剤として与えることができる。

膣投与に適する製剤は、活性成分に加えて当該分野において適切であることが知られるもの等の担体を含んだペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム又はスプレーの剤形として与えることができる。

筋肉内、腹腔内、皮下及び静脈内の使用のためには、本発明の化合物は一般的には、適切なpH及び等張度に緩衝された無菌水溶液又は懸濁液で提供される。

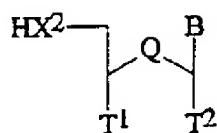
適切な水性担体は、リンゲル溶液及び等張塩化ナトリウムを含む。本発明の水性懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及びトラガントゴム等の懸濁剤、及びレシチン等の湿潤剤を含むことができる。水性懸濁液のための適切な保存料は、p-ヒドロキシ安息香酸エチル及びn-プロピルを含む。

本発明の化合物は、リボソーム製剤として与えることもで

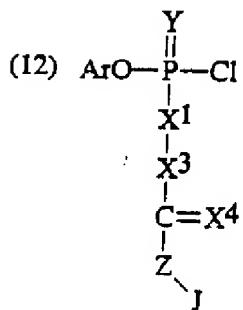
きる。

一般的に、適切な用量は、一日当たり受容者の体重キログラム当り0.1から300mgの範囲であり、好ましくは一日当たり体重キログラム当り6から150mgの範囲であり、最も好ましくは、一日当たり体重キログラム当り15から100mgの範囲である。所望の用量は好ましくは、一日を通して適切な間隔で投与される2、3、4、5又は6又はそれ以上のサブドーズ(sub-dose)として与えられる。これらのサブドーズは、例えば単位用量剤形当り10から1500mg、好ましくは20から1000mg、最も好ましくは50から700mgの活性成分を含む単位用量剤形において投与することができる。

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物の調製方法であって、式(11)の化合物と



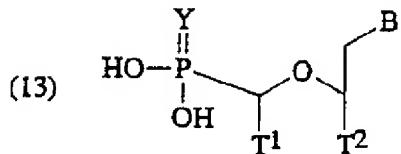
式(12)の化合物との反応を含む方法が提供される。



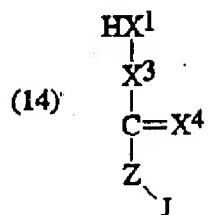
反応はテトラヒドロフラン中でN-メチルイミダゾールの存在下で行うことが

できる。

または、本発明の化合物は、式(13)の化合物又は適切なその誘導体と



ArOH及び式(14)の化合物又は適切なその誘導体との反応により調製することができる。



本発明は、以下の図及び実施例を参照して説明される。以下のものは、例示のみによるものであり、本発明の範囲内で細部に対する修飾をなすことができるこことが認識される。

図1は、MSV感染マウスにおける、d4T(比較)及びアリールエステルホスホールアミデート化合物324のin vivoの抗ウイルス活性を説明する。薬物用量は、50(低)又は200(高)mg/kg/日であり、i.p.でMSV接種の1時間前から始めて4日間与えた。

実験例

水感受性の化合物が関与する全ての実験は、綿密に乾燥し

た条件で行われた。テトラヒドロフランはナトリウム及びベンゾフェノン上で還流下加熱して乾燥し、続いて蒸留し、活性ふるい(active sieve)上で貯蔵した。N-メチルイミダゾールは蒸留により精製した。ヌクレオシドは昇温して真空中P₂O₅上で乾燥した。プロトン、炭素及びリンの核磁気共鳴(¹H、¹³C、³¹Pn m r)スペクトラムは、300MHz、75.5MHz、及び121.5MHzでそれぞれ操作されたBruker Avance DPX分光計で計測した。全てのn m rスペクトラムは、CDCl₃中室温(20°C+/-3°C)で記録された。¹H及び

¹³C の化学シフトは、テトラメチルシランからの低磁場側 ppm として示される。J 値はカップリング定数を示し、シグナル分裂パターンは、単一線 (s)、幅広単一線 (bs)、二重線 (d)、三重線 (t)、四重線 (q)、多重線 (m) 又はこれらの組み合わせで記載される。³¹P の化学シフトは、外部リン酸標準に対する ppm で示される。多くの NMR ピークは、ジアステレオ異性体の存在により、(キラルな) リン酸中心においてさらに分裂した。クロマトグラフィーとはフラッシュカラムクロマトグラフィーを示し、メルク (Merck) シリカゲル 60 H (40 - 60 mm、230 - 400 メッシュ) を用いて、定常相として行われた。薄層クロマトグラフィーは、アルグラム (Alugram) SIL G/UV₂₅₄ アルミニウム裏打ち (aluminium backed) シリカゲルプレートを用いて行われた。

質量スペクトルは、高速原子衝突 (FAB) モードで、VG 70 - 250 分光計上で記録された。HPLC データは ACS

quaternary system を用いて記録され、ODS 5 カラム及び水 / アセトニトリル溶出液を用いて、水 82% - 10 mm、それから直線勾配で 30 min において水 20%、流速 2 mL / min 及び 265 nm における UV による検出を行った。

テスト化合物は、ジアステレオ異性体の混合物として分離され、この異性はリン酸中心における混合した立体化学により起きている。得られた油は有用な微小分析データを与えなかったが、高磁場多核 (high-field multinuclear) NMR 分光計測及び厳正な HPLC 分析により純粋であることが見いだされた。

化合物の調製

本発明の化合物は、以下の一般的な手順に従って調製された。

アリール ホスホジクロリデートの調製 (一般的な手順)

適切なフェノール (30.4 mmol) の溶液及び乾燥 CH₂Cl₂ (25 mL) 中のトリエチルアミン (4.25 mL, 30.5 mmol) を新しく蒸留した CH₂Cl₂ (30 mL) 中の POCl₃ (10 mL, 107 mmol) の溶液に -50°C において添加し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を沪過し、沪液を蒸発した。エーテル (20 mL) を添加し沈殿を再び沪過した。蒸発

後、残渣を、可能であれば蒸留した。

フェニル N-メチルアラニル ホスホクロリデート

トリエチルアミン (1 ml - 7. 17 mmol) の乾燥 C

H₂C_{1,2}15ml 中の溶液を、乾燥 C H₂C_{1,2}50ml 中のフェニル ホスホロジクロリデート (757.4mg, 3.59mmol) 及び L-アラニンメチルエステルヒドロクロリデート (500mg, 3.58mmol) 混合物に -80 °Cで 1 時間滴下した。続いて混合物を -50 °Cにおいて 5 時間激しく攪拌し CH₂C_{1,2}を蒸発した。25ml の乾燥エーテルを添加し、窒素下で沈殿を沪取した。エーテルの蒸発により、無色の油を与え、これはさらなる精製を行わずに次の工程に使用された。

ヌクレオシド類似物のアリールホスフェートの調製(一般的な手順)

フェニル N-メチルアラニル ホスホクロリデート (250mg, 0.9mmol, 2.0当量) を、T H F (2ml) 中のヌクレオシド類似物 0.45mmol 及び N-メチルイミダゾール (0.37ml, 143.5μl, 1.8mmol, 4当量) の攪拌した溶液に添加した。4時間後、溶媒を減圧下で除去した。ゴム状のものをクロロホルム (10ml) に溶解し、1M HCl (8ml) 、炭酸水素ナトリウム (10ml) 及び水 (15ml) により洗浄した。有機相を乾燥し、溶媒を真空で除去した。残渣をクロロホルム-メタノール (97:3) で溶出するシリカ上のカラムクロマトグラフィーで精製した。ブーリング及び溶出液の蒸発は、製造物を白色固体として与えた。

分光データ

323 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5'
- (p-エチルフェニル メトキシ アラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 79%

³¹P (C D C 1₃) : 3.43 ppm

¹H (C D C 1₃) : 9.25 (0.5H, s, B, NH), 9.23 (0.5H, s, A, NH), 7.34 (0.5H, s, H-6, B), 7.33 (0.5

H, s, H-6, A), 7.14-7.00 (5H, m, Ph, H-1'), 6.28 (1H, m, H-3'), 5.88 (1H, m, H-2'), 5.00 (1H, m, H-4'), 4.38-4.25 (2H, m, H-5'), 3.93 (2H, m, ala-NH, ala-CH), 3.70 (1.5H, s, OMe, A), 3.67 (1.5H, s, OMe, B), 2.60 (2H, q, CH₂CH₃, J=7.5Hz), 1.84 (1.5H, d, 5-CH₃, J=1.2Hz), 1.80 (1.5H, d, 5-CH₃, J=1.2Hz), 1.31 (3H, m, CH₂CH₃), 1.19 (3H, m, ala-CH₃).

¹³C (CDCI₃): 174.25 (ala-CO, A), 174.12 (ala-CO, B), 164.22 (C-4, B), 164.17 (C-4, A), 151.15 (C-2, B), 151.12 (C-2, A), 148.29 (i-Ph, B), 148.16 (i-Ph, A), 141.24

(p-Ph, A), 141.19 (p-Ph, B), 136.06 (C-6, B), 135.76 (C-6, A), 133.50 (C-3', A), 133.15 (C-3', B), 129.11 (o-Ph, A), 129.05 (o-Ph, B), 127.54 (C-2', A), 127.36 (C-2', B), 120.08 (d, m-Ph, B, J=3.9Hz), 119.90 (d, m-Ph, A, J=4.9Hz), 111.51 (C-5, A), 111.40 (C-5, B), 89.83 (C-1', B), 89.60 (C-1', A), 84.88 (d, C-4', B, J=8.8Hz), 84.70 (d, C-4', A, J=8.8Hz), 67.11 (d, C-5', A, J=4.9Hz), 66.48 (d, C-5', B, J=4.9Hz), 52.65 (OMe), 50.26 (ala-CH, B), 50.13 (ala-CH, A), 28.19 (Ph-CH₂), 20.97 (d, ala-CH₃, B, J=4.9Hz), 20.90 (d, ala-CH₃, A, J=4.9Hz), 15.69 (Ph-CH₂CH₃), 12.45 (5-CH₃, A), 12.41 (5-CH₃, B).

MS: C₂₂H₂₉N₃O₈P: 494 (MH⁺, 5), 368 (MH⁺-チミン, 25), 228 (15), 81 (C₅H₅O, ベースピーク). 精密質量: 期待値 4

94.1692; 実測値 494.1693

HPLC: RT = 27.23 及び 27.48 分

324 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5'

- (p-フェニル N-メトキシ アラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 88%

³¹P (CDC1₃): 3.20 及び 3.86 ppm

¹H (CDC1₃): 1.32 及び 1.34 (d, 3H, J = 6.8 Hz, CH₃ ala); 1.81 及び 1.84 (d, 3H, 5CH₃); 3.69 及び 3.70 (s, 3H, OMe); 3.84-4.00 (m, 2H, CH ala + NH ala); 4.32 (m, 2H, H5'); 5.02 (m, 1H, H4'); 5.88 (m, 1H, H2'); 6.33 (m, 1H, H3'); 7.03 (m, 1H, H1'); 7.15-7.35 (m, 6H, Ar+H6); 9.22 及び 9.26 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDC1₃): 12.52 (5CH₃); 21.02 (CH₃ ala); 50.22-50.35 (CH ala); 52.74 (OMe); 66.62-67.29 (C5'); 84.80-84.88 (C4'); 89.69-89.93 (C1'); 111.44-111.57 (C5); 120.13-120.31 (Ar オルト); 125.30 (Ar パラ); 127.49-127.65 (C2'); 129.87-129.93 (Ar メタ); 133.19-133.50 (C3'); 135.77-136.06 (C6); 150.51 (Ar ipso); 151.16 (C2); 164.14 (C4); 174.12 (CO a

1a)

MS: 466 (MH⁺, 7), 340 (MH⁺-ベース); 200 (17); 136 (47); 89 (25); 81 (C₅H₅O, ベースピーク)

HPLC: RT = 22.48 及び 22.87 分

327 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5'

- (p - フルオロフェニル メトキシ アラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 89%

^{31}P (C D C 1₃) : 3. 16 ppm

^1H (C D C 1₃) : 9. 75 (1 H, s, NH), 7. 24 (0. 5 H, d, H - 6, B, J = 1. 2 Hz), 7. 17 (0. 5 H, d, H - 6, A, J = 1. 2 Hz), 7. 09 (5 H, m, Ph, H - 1'), 6. 22 (1 H, m, H - 3'), 5. 82 (1 H, m, H - 2'), 4. 94 (1 H, m, H - 4'), 4. 30 - 3. 84 (4 H, m, ala - NH, ala - CH, H - 5'), 3. 63 (1. 5 H, s, OMe, A), 3. 62 (1. 5 H, s, OMe, B), 1. 77 (1. 5 H, d, 5 - CH₃, B, J = 1. 0 Hz), 1. 74 (1. 5 H, d, 5 - CH₃, A, J = 1. 0 Hz), 1. 29 (1. 5 H, d, ala - CH₃, B, J = 7. 0 Hz), 1. 23 (1. 5 H, d, ala - CH₃, A, J = 7. 0 Hz).

^{13}C (C D C 1₃) : 174. 19 (d, ala - CO, B,

J = 6. 8 Hz), 174. 00 (d, ala - CO, A, J = 6. 8 Hz), 164. 25 (C - 4, B), 164. 20 (C - 4, A), 159. 77 (d, p - Ph, J = 243. 6 Hz), 151. 14 (C - 2), 146. 25 (i - Ph), 135. 99 (C - 6, A), 135. 70 (C - 6, B), 133. 40 (C - 3'), 133. 05 (C - 3'), 127. 61 (C - 2'), 127. 45 (C - 2'), 121. 70 (m, o - Ph), 116. 37 (d, m - Ph, A, J = 23. 5 Hz), 116. 34 (d, m - Ph, B, J = 23. 5 Hz), 111. 45 (C - 5, A), 111. 32 (C - 5, B), 89. 87 (C - 1'), 89. 63 (C - 1'), 84. 66 (d, C - 4'), J = 5. 9 Hz), 67. 29 (d, C - 5'), A, J = 4. 9 Hz), 66. 10 (d, C - 5'), B, J = 4. 9 Hz), 52. 70 (OMe), 50. 26 (ala - CH, A), 50. 13 (ala - CH, B), 20. 92 (d, ala - CH₃, A, J = 4. 8 Hz), 20. 88 (d, ala - CH₃, B, J = 4. 8 Hz), 12. 45 (5 - CH₃, B)

) , 12.41 (5-C₂H₃, A).

M S : C₂₀H₂₄N₃O₈PF : 484 (M H+, 11), 358 (M H+-チミン, 20), 218 (13), 154 (32), 136 (28), 81 (C₅H₅O, ベースピーク). 精密質量: 期待値 484.1285; 実測値 484.1318

H P L C : R T = 25.17 及び 25.40 分

526 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5'
- (m-トリフルロメチルフェニル メトキシ アラニニル) ホスホールアミデ
-ト

収率 = 80 %

³¹P (CDC₁₃) : 2.49 及び 3.16 ppm

¹H (CDC₁₃) : 9.06 (1H, s, NH), 7.45 (5H, m, H-6, Ph), 7.03 (1H, m, H-1'), 6.31 (1H, m, H-3'), 5.92 (1H, m, H-2'), 5.03 (1H, m, H-4'), 4.32 (2H, m, H-5'), 3.97 (2H, m, a1a-NH, a1a-CH), 3.71 (1.5H, s, OMe, B), 3.70 (1.5H, s, OMe, A), 1.86 (1.5H, s, 5-CH₃, B), 1.80 (1.5H, d, 5-CH₃, A), 1.36 (3H, m, a1a-CH₃)

¹³C (CDC₁₃) : 174.06 (d, a1a-CO, A, J = 6.8 Hz), 173.89 (d, a1a-CO, B, J = 6.8 Hz), 163.91 (C-4, A), 163.86 (C-4, B), 150.96 (C-2), 150.71 (d, a-Ph, J = 5.9 Hz), 135.86 (C-6, A), 135.66 (C-6, B), 133.30 (C-3', A), 133.02 (C-3', B), 132.00 (q, c-Ph, J = 32.0 Hz), 130.66 (e-Ph), 127.84 (C-2', B), 127.74 (C-2', A), 123.98 (f-Ph, A), 123.84 (q, CF₃, J = 272.0 Hz), 123.79 (f-Ph, B), 122.14 (d-

(C-2', A), 123.98 (f-Ph, A), 123.84 (q, CF₃, J = 272.0 Hz), 123.79 (f-Ph, B), 122.14 (d-

P h) , 1 1 7 . 5 4 (d , b - P h , J = 3 . 9 H z) , 1 1 1 . 6 1 (C - 5 , B) , 1 1 1 . 4 4 (C - 5 , A) , 9 0 . 0 4 (C - 1 ' , B) , 8 9 . 7 7 (C - 1 ' , A) , 8 4 . 6 1 (d , C - 4 ' , J = 7 . 8 H z) , 6 7 . 6 0 (d , C - 5 ' , B , J = 4 . 9 H z) , 6 6 . 8 9 (d , C - 5 ' , A , J = 4 . 9 H z) , 5 2 . 8 7 (O M e) , 5 0 . 3 2 (d , a 1 a - C H , A , J = 4 . 8 H z) , 5 0 . 2 6 (d , a 1 a - C H , B , J = 4 . 8 H z) , 2 1 . 1 1 (d , a 1 a - C H₃ , B , J = 4 . 9 H z) , 2 0 . 9 9 (d , a 1 a - C H₃ , A , J = 4 . 9 H z) , 1 2 . 5 5 (5 - C H₃ , B) , 1 2 . 4 7 (5 - C H₃ , A)

M S : C₂₁H₂₄N₃O₈P F₃ : 5 3 4 (M H⁺ , 6) , 4 0 8 (M H⁺ - チミン , 8) , 2 6 8 (1 0) , 1 4 9 (1 0) , 8 1 (C₅H₅O , ベースピーク) . 精密質量：期待値 5 3 4 . 1 2 5 3 ; 実測値 5 3 4 . 1 2 0 1

H P L C : R T = 3 0 . 5 6 分

5 4 6 - 2' , 3' - ジデオキシ - 2' , 3' - ジデヒドロチミジン 5'
- (3 , 5 - ジクロロフェニル メトキシ アラニニル) ホスホールアミデート
 収率 = 7 0 %

³¹P (C D C 1₃) : 2 . 8 3 及び 3 . 4 2 p p m

¹H (C D C 1₃) : 9 . 7 4 (1 H , s , N H) , 7 . 4 0 (1 H , s , H - 6) , 7 . 2 9 (3 H , m , P h) , 7 . 1 4 (1 H , m , H - 1 ') , 6 . 4 4 (1 H , m , H - 3 ') , 6 . 0 4 (1 H , m , H - 2 ') , 5 . 1 4 (1 H , m , H - 4 ') , 4 . 4 8 - 4 . 0 7 (5 H , m , a 1 a - N H , a 1 a - C H , H - 5 ') , 3 . 8 4 (3 H , s , O M e) , 1 . 9 7 (1 . 5 H , s , 5 - C H₃ , A) , 1 . 9 2 (1 . 5 H , s , 5 - C H₃ , B) , 1 . 4 8 (3 H , m , a 1 a - C H₃)

¹³C (C D C 1₃) : 1 7 3 . 9 3 (a 1 a - C O) , 1 6 4 . 0 9 (C - 4) , 1 5 1 . 2 7 (i - P h) , 1 5 1 . 0 6 (C - 2) , 1 3 6 . 0 1 (m - P h) , 1 3 5 . 6 0 (C - 6) , 1 3 3 . 1 4 (C - 3 ' , B) , 1 3 2 . 8 9 (C - 3 ' , A) , 1 2 7 . 8 3 (C - 2 ') , 1 2 5 . 6 9 (p - P h) , 1

19.40 (o-Ph), 111.54 (C-5, A), 111.40 (C-5, B), 90.03 (C-1', A), 89.74 (C-1', B), 84.60 (C-4'), 67.68 (C-5', A), 66.98 (C-5', B), 52.85 (OME), 50.26 (a1a-CH,), 20.93 (a1a-CH₃), 12.51 (5-CH₃)

MS : C₂₀H₂₃N₃O₈PC₁₂ : 534 (MH⁺, 8), 408 (MH⁺-チミン, 12), 391 (10), 149 (12), 127 (チミンH+, 12), 81 (C₅H₅O, ベースピーク). 精密質量：期待値 534.0600；実測値

534.0589

HPLC : RT = 32.19分

730 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル N-ベンジルオキシ アラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 92%

³¹P (CDC₁₃) : 3.40 及び 4.04 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.24 及び 1.26 (d, 3H, J = 6.8 Hz, CH₃a1a); 1.70 及び 1.74 (s, 3H, 5CH₃); 3.86-4.28 (m, 4H, H5' + CH a1a + NH); 4.85 (m, 1H, H4'); 5.04 及び 5.06 (s, 2H, CH₂Ph); 5.74 (d, 1H, H2'); 6.16 (dd, 1H, H3'); 6.90 (m, 1H, H1'); 7.00-7.30 (m, 11H, Ar + H6); 9.61 (d, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12.52 (5CH₃); 20.98 (CH₃ a1a); 50.36-50.52 (CH a1a); 66.70-67.18 (C5'); 67.46 (CH₂Ph); 84.63-84.76-84.88 (C4'); 89.68-89.88 (C1'); 111.44-111.55 (C5); 120.18-120.25-120.36-120.43 (Ar オルト, O Ph); 125.31 (Ar パラ, OPh); 127.48-127.61 (C2');

(C2'); 128.45-128.79-128.83 (Ar, CH₂Ph)

; 129.87 - 129.93 (Ar メタ, O Ph); 133.16 - 133.45 (C3'); 135.35 (Ar1, CH₂Ph); 135.79 - 136.07 (C6); 150.44 (Ar1, O Ph); 151.18 (C2); 164.21 - 164.28 (C4); 173.42 - 173.51 - 173.65 (CO ala)

HPLC: RT = 34.96 及び 35.07 分

MS: C₂₆H₂₈O₈N₃P: 542 (MH⁺⁰; 17); 416 (MH⁺⁰-ベース(base); 40); 81 (100).

精密質量: 期待値 542.1716; 実測値 542.1712
776 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (2', 4' -ジプロモフェニル N-メチルアラニル) ホスホールアミデ
二ト

収率 = 88%

³¹P (CDCI₃): 3.07 及び 3.62 ppm

¹H (CDCI₃): 1.26 及び 1.28 (d, 3H, J = 6.8 Hz, CH₃ ala); 1.75 及び 1.80 (s, 3H, 5CH₃); 2.11 (s, 1H, NH); 3.64 (s, 3H, OMe); 3.92 - 4.30 (m, 3H, H5' + CH ala); 4.98 (m, 1H, H4'); 5.87 (m, 1H, H2'); 6.26 (m, 1H, H3');

6.96 (m, 1H, H1'); 7.30 - 7.60 (m, 4H, Ar + H6); 9.41 (d, 1H, NH)

¹³C (CDCI₃): 12.51 (5CH₃); 21.00 (CH₃ ala); 50.24 (CH ala); 52.80 (OMe); 67.37 - 67.83 (C5'); 84.49 - 84.61 (C4'); 89.80 - 89.92 (C1'); 111.60 (C5); 115.49 (Ar2); 118.26 (Ar4); 122.61 - 122.89 (Ar6); 127.70 (C2'); 131.86 (Ar5); 133.06 - 133.21 (C3'); 135.64 (Ar3); 135.75 - 135.88 (C6); 147.01 (Ar1); 1

51.07 (C2) ; 164.03 (C4) ; 173.71 - 173.82 (C
O a1a)

HPLC : RT = 41.17 及び 41.30 分

MS : C₂₀H₂₂O₈N₃PBr₂ : 622, 624, 626 (MH⁺⁰; 3, 6, 3)
; 496, 498, 500 (MH⁺⁰-ベース; 5, 9, 5) ; 81 (100)

精密質量：期待値 621.9516；実測値 621.9507

779 - 2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル-N-メチルアラニル) ホ
スホールアミデート

収率 = 76 %

³¹P (CDC₁₃) : 4.74 及び 5.66 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.34 及び 1.36 (d, 3H, J = 6.7 Hz, CH₃
a1a) ; 1.75 及び 1.81 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.69 (s, 3
H, OMe) ; 3.92 - 4.40 (m, 4H, H5' + CH a1a + NH)
; 4.97 (m, 1H, H4') ; 5.85 (m, 1H, H2') ; 6.29 (m,
1H, H3') ; 6.93 (m, 1H, H1') ; 7.19 (m, 1H, H
6) ; 9.38 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12.23 - 12.43 (5CH₃) ; 20.83 (CH₃
a1a) ; 50.22 - 50.34 (CH a1a) ; 52.99 (OMe)
; 67.75 - 68.37 (C5') ; 84.42 - 84.52 (C4') ; 8
9.87 - 90.17 (C1') ; 111.75 (C5) ; 127.69 - 12
7.93 (C2') ; 132.86 - 133.13 (C3') ; 132 - 143
(m, Ar) ; 135.74 - 135.96 (C6) ; 151.11 (C2) ;
164.15 (C4) ; 173.64 - 173.76 (CO a1a)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₀H₁₉O₈N₃PF₅ : 556 (MH⁺⁰, 31)

; 578 (M⁰⁺Na, 100)

HPLC : RT = 35.90 分

862 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル N-ヘキシリオキシア)

ラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 88%

 ^{31}P ($\text{CDC}_1\text{}_3$) : 3.99 及び 4.60 ppm

^1H ($\text{CDC}_1\text{}_3$) : 0.94 (m, 3H, CH_3CH_2) ; 1.28 - 1.41 (m, 9H, CH_3 a1a + 3x CH_2) ; 1.65 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ; 1.90 及び 1.93 (s, 3H, 5CH₃) ; 4.00 - 4.20 (m, 4H, CH a1a + NH a1a + CO_2CH_2) ; 4.37 (m, 2H, H5') ; 5.05 (m, 1H, H4') ; 5.94 (m, 1H, H2') ; 6.38 (m, 1H, H3') ; 7.10 (m, 1H, H1') ; 7.15 - 7.36 (m, 6H, Ar + H6) ; 9.48 及び 9.51 (s, 1H, NH)

^{13}C ($\text{CDC}_1\text{}_3$) : 12.76 (5CH₃) ; 14.39 (CH_3CH_2) ; 21.45 (CH₃ a1a) ; 22.88, 25.82, 28.82 及び 31.72 (CH₂) ; 50.63 (CH a1a) ; 66.26 (OCH₂) ; 66.89 - 67.43 (C5') ; 85.03 (C4') ; 89.97 (C1') ; 111.68 - 111.83 (C5) ; 120.55 (Ar オルト) ; 125.57 (Ar パラ) ; 127.86 (C2') ; 130.15 (Ar メタ) ; 133.47 - 133.70 (C3') ; 136.03 - 136.31 (C6) ; 150.72 (Ar ipso) ; 151.37 - 151.39 (C2) ; 164.35 - 164.42 (C4) ; 174.02 (CO a1a)

質量 (NOBAマトリクス) : $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{N}_3\text{P}$: 536 (MH^{+0} , 24) ; 558 (M^{+0}Na , 37)

863 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル N-メトキシ-フェニルアラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 89%

 ^{31}P ($\text{CDC}_1\text{}_3$) : 3.96 及び 4.35 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.89 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.00 (m, 2H, CH₂Ph) ; 3.74 (s, 3H, OMe) ; 3.80-4.28 (m, 4H, CH a1a + NH a1a + H5') ; 4.94 (m, 1H, H4') ; 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.21-6.30 (m, 1H, H3') ; 7.04-7.32 (m, 12H, Ar + H1' + H6) ; 9.35 (s, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12.54 (5CH₃) ; 40.55 (CH₂Ph) ; 52.63 (OMe) ; 55.72-56.01 (CH a1a) ; 66.50-67.10 (C5') ; 84.78 (C4') ; 89.71-89.95 (C1') ; 111.53-111.64 (C5) ; 120.28 (Ar オルト, OP) ; 125.40 (Ar パラ, OP) ; 127.52 (C2') ; 128.86, 129.65 及び 129.98 (Ar, CH₂Ph) ; 129.86-129.92 (Ar メタ, OP) ; 133.18-133.50 (C3') ; 135.72 (Ar ipso, CH₂Ph) ;

135.79-136.06 (C6) ; 150.46 (Ar ipso, OP) ; 151.13-151.17 (C2) ; 164.12-164.18 (C4) ; 173.00 (CO a1a)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₆H₂₈O₈N₃P : 542 (MH⁺⁰, 77) ; 564 (M⁰⁺Na, 29)

864 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル N-メトキシ-ロイシニル) ホスホールアミデート

収率 = 87%

³¹P (CDC₁₃) : 4.18 及び 4.83 ppm

¹H (CDC₁₃) : 0.91 (m, 6H, (CH₃)₂CH) ; 1.42-1.70 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1.91 及び 1.93 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.73 (s, 3H, OMe) ; 3.76-3.98 (m, 2H, CH a1a + NH a1a) ; 4.28-4.46 (m, 2H, H5') ; 5.08 (m, 1H, H4') ; 5.96 (m, 1H, H2') ; 6.36 (m,

1 H, H 3') ; 7. 0 9 (m, 1 H, H 1') ; 7. 1 8 - 7. 3 5 (m, 6 H, Ar + H 6) ; 9. 3 5 (s, 1 H, NH)

¹³C (C D C 1₃) : 1 2. 7 6 (5 C H₃) ; 2 2. 2 3 - 2 3. 0 1 ((C H₃)₂ C H) ; 2 4. 7 5 (C H (C H₃)₂) ; 4 3. 8 6 - 4 4. 1 1 (C H₂ C H (C H₃)₂) ; 5 2. 7 5 (O M e) ; 5 3. 4 2 - 5 3. 6 0 (C H a 1

a) ; 6 6. 9 2 - 6 7. 5 5 (C 5') ; 8 5. 6 2 (C 4') ; 8 9. 9 2 - 9 0. 1 9 (C 1') ; 1 1 1. 6 9 - 1 1 1. 8 3 (C 5) ; 1 2 0. 3 7 - 1 2 0. 6 2 (Ar オルト) ; 1 2 5. 5 5 - 1 2 5. 5 8 (Ar パラ) ; 1 2 7. 7 9 (C 2') ; 1 3 0. 1 2 (Ar メタ) ; 1 3 3. 5 1 - 1 3 3. 7 0 (C 3') ; 1 3 6. 0 0 - 1 3 6. 3 6 (C 6) ; 1 5 1. 0 5 (A r i p s o) ; 1 5 1. 3 8 (C 2) ; 1 6 4. 3 9 - 1 6 4. 5 0 (C 4) ; 1 7 4. 5 5 - 1 7 4. 8 8 (C O a 1 a)

質量 (N O B A マトリクス) : C₂₃H₃₀O₈N₃P : 5 0 8 (M H⁺⁰, 6 2) ; 5 3 0 (M⁰⁺Na, 5 9)

8 6 5 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル-N-メトキシバリニル) ホスホールアミデート

収率 = 8 6 %

³¹P (C D C 1₃) : 4. 8 5 及び 5. 4 0 p p m

¹H (C D C 1₃) : 0. 9 2 (m, 6 H, (C H₃)₂ C H) ; 1. 8 2 (m, 3 H, C H (C H₃)₂) ; 1. 8 9 及び 1. 9 1 (s, 3 H, 5 C H₃) ; 3. 7 6 (s, 3 H, O M e) ; 3. 8 2 (m, 2 H, C H a 1 a + N H a 1 a) ; 4. 3 0 - 4. 4 8 (m, 2 H, H 5') ; 5. 0 7 (m, 1 H, H 4') ; 5. 9 6 (m, 1 H, H 2') ; 6. 3 8 (m, 1 H, H 3') ; 7. 1 0 (m, 1 H, H 1') ; 7. 1 8 - 7. 3 5 (m, 6 H, Ar + H 6) ; 9. 3 1 (s, 1 H,

N H)

¹³C (CDC₁₃) : 12.80 (5CH₃) ; 17.77-19.24 ((CH₃)₂CH) ; 32.43-32.62 (CH(CH₃)₂) ; 52.67 (O Me) ; 60.32-60.38 (CH ala) ; 66.92-67.65 (C 5') ; 85.04 (C 4') ; 89.98-90.24 (C 1') ; 111.76-111.87 (C 5) ; 120.45-120.56 (Ar オルト) ; 125.54-125.59 (Ar パラ) ; 127.81-127.86 (C 2') ; 130.13-130.17 (Ar メタ) ; 133.51-133.72 (C 3') ; 136.01-136.28 (C 6) ; 150.83 (Ar ipso) ; 150.87-151.34 (C 2) ; 164.30-164.37 (C 4) ; 173.56-173.65 (CO ala)

質量 : C₂₂H₂₈O₈N₃P : 493.6 (MH⁺; 100)

866 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル N-メトキシグリシンル) ホスホールアミデート

収率 = 90 %

³¹P (CDC₁₃) : 4.89 及び 5.52 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.79 及び 1.83 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.69 (s, 3H, O Me) ; 3.70-4.05 (m, 4H, CH₂NH + CH ala + NH ala) ; 4.32 (m, 2H, H 5') ; 4.99 (m, 1H, H 4)

) ; 5.92 (m, 1H, H 2') ; 6.38 (m, 1H, H 3') ; 6.98 (m, 1H, H 1') ; 7.05-7.38 (m, 6H, Ar + H 6) ; 9.44 及び 9.46 (s, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12.75 (5CH₃) ; 43.15 (CH₂NH) ; 52.94 (O Me) ; 66.78-67.52 (C 5') ; 84.98-85.10 (C 4') ; 89.68-90.16 (C 1') ; 111.69-111.80 (C 5) ; 120.46-120.59 (Ar オルト) ; 125.66 (Ar パラ) ; 127.66-127.91 (C 2') ; 130.22 (Ar メタ) ; 133.48-133.87 (C 3') ; 136.11-136.40 (C 6)

C 6) ; 1 5 0 . 6 5 (A r i p s o) ; 1 5 1 . 4 5 (C 2) ; 1 6 4 . 4
6 (C 4) ; 1 7 1 . 4 1 - 1 7 1 . 5 1 (C O a 1 a)

質量 (N O B A マトリクス) : C₁₉H₂₂O₈N₃P : 452 (M H⁺, 74) ; 474 (M⁺Na, 46)

867 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル N-メトキシメチオニニル) ホスホールアミデート

収率 = 81%

³¹P (C D C 1₃) : 4.09 及び 4.86 ppm

¹H (C D C 1₃) : 1.74 及び 1.79 (s, 3H, CH₃S) ; 1.94 及
び 1.97 (s, 3H, 5CH₃) ; 1.

8.0 - 2.40 (m, 5H, CH₂CH₂CH₂S) ; 3.72 及び 3.74 (s,
3H, OMe) ; 3.98 - 4.32 (m, 4H, H5' + CH a1a + NH
a1a) ; 4.96 (m, 1H, H4') ; 5.84 (m, 1H, H2') ;
6.26 (m, 1H, H3') ; 6.96 (m, 1H, H1') ; 7.05 - 7
.25 (m, 6H, Ar + H6) ; 9.58 (bs, 1H, NH)

¹³C (C D C 1₃) : 12.80 (5CH₃) ; 15.68 (CH₃S) ; 29.
95 (CH₂SC₂H₃) ; 33.73 - 33.85 (CH₂CH₂S) ; 53.06
(OMe) ; 53.81 - 54.07 (NHCH) ; 67.05 - 67.70 (C5') ;
84.90 - 85.03 (C4') ; 89.98 - 90.23 (C1') ; 111.66 - 111.86 (C5) ; 120.39 - 120.66 (A
r オルト) ; 125.63 (Ar パラ) ; 127.81 - 127.91 (C
2') ; 130.18 (Ar メタ) ; 133.44 - 133.69 (C3')
; 136.00 - 136.38 (C6) ; 150.72 - 150.80 (A
r i p s o) ; 151.41 (C2) ; 164.52 (C4) ; 173.61 - 1
73.94 (C O a 1 a)

質量 (N O B A マトリクス) : C₂₂H₂₈O₈N₃PS : 526 (M H⁺, 46) ;
548 (M⁺6Na, 21)

868 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'

- (2, 4-ジブロモフェニル N-ペンジルアラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 82%

 ^{31}P (CDC₁₃) : 3.68 及び 4.18 ppm

^1H (CDC₁₃) : 1.40 及び 1.42 (d, 3H, J = 6.7 Hz, CH₃ ala); 1.90 及び 1.92 (s, 3H, 5CH₃); 4.04 - 4.40 (m, 4H, H5' + CH ala + NH ala); 4.98 (m, 1H, H4'); 5.20 (s, 2H, CH₂Ph); 5.91 (m, 1H, H2'); 6.27 及び 6.35 (m, 1H, H3'); 7.06 (bs, 1H, H1'); 7.30 - 7.70 (m, 9H, Ar + H6); 9.52 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDC₁₃): 12.86 (5CH₃); 21.35 (CH₃ ala); 50.68 - 50.76 (CH ala); 67.67 - 68.03 (C5'); 67.88 (CH₂Ph); 84.85 (C4'); 90.10 - 90.20 (C1'); 111.88 - 111.92 (C5); 115.76 - 115.91 (Ar2); 118.62 - 118.72 (Ar4); 122.91 - 123.22 (Ar6); 127.98 (C2'); 128.75 - 129.01 - 129.12 (Ar o, m, p, CH₂Ph); 132.20 (Ar5); 133.38 - 133.51 (C3'); 135.48 (Ar ipso, CH₂Ph); 135.96 (Ar3); 136.21 (C6); 147.28 (Ar1); 151.39 (C2); 164.34 - 164.38 (C4); 173.47 - 173.62 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス): C₂₆H₂₆O₈N₃PBr₂: 699 - 700 - 701 (MH⁺, 27 - 49 - 29); 721 - 722 - 723 (M⁺Na, 17 - 21 - 17)

877 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5'- (フェニル N-メトキシグリシン) ホスホールアミデート

収率 = 83%

^{31}P (CDC₁₃) : 3.91 及び 4.33 ppm

^1H (CDC₁₃) : 1.83 及び 1.85 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.01 (m, 2H, CHC_{H2}Ph) ; 3.78 - 4.30 (m, 4H, H5' + HNC
H) ; 4.92 (m, 1H, H4') ; 5.89 (m, 1H, H2') ; 6.18 及び 6.27 (m, 1H, H3') ; 7.00 - 7.40 (m, 17H, Ar
+ H1' + H6') ; 9.35 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDC₁₃) : 12.62 - 12.75 (5CH₃) ; 40.65 - 40.73 (CHC_{H2}Ph) ; 55.95 - 56.26 (NHCH) ; 66.79 -
67.27 (C5') ; 67.80 (CH₂Ph) ; 84.87 - 85.05 (C4') ; 89.92 - 90.14 (C1') ; 111.72 - 111.82 (C5) ; 120.45 - 120.52 (Ar オルト, OPPh) ; 125.60
(Ar パラ, OPPh) ; 127.73 (C2') ; 129.01 - 129.07 - 129.11 - 129.91 - 130.15 - 130.38

- 135.29 - 135.85 (Ar, 2xCH₂Ph) ; 130.21 (Ar
メタ, OPPh) ; 133.36 - 133.63 (C3') ; 136.24 (C
6) ; 150.68 - 150.77 (Ar ipsso, OPPh) ; 151.31
- 151.35 (C2) ; 164.28 - 164.34 (C4) ; 172.48
- 172.64 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₃₂H₃₂O₈N₃P : 618 (MH⁺, 78) ; 640 (M⁺Na, 52)

878 - 2', 3' - ジデオキシ - 2', 3' - ジデヒドロチミジン - 5'
- (フェニル N-tert-ブチルフェニルアラニニル) ホスホールアミデー^上

収率 = 79%

^{31}P (CDC₁₃) : 4.27 及び 4.50 ppm

^1H (CDC₁₃) : 1.40 及び 1.41 (s, 9H, tBu) ; 1.84 及び
1.87 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.00 (m, 2H, CH₂Ph) ; 3.76

- 4.28 (m, 4H, H5' + HNC₂H) ; 4.95 (m, 1H, H4') ; 5.86 及び 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.26 及び 6.30 (m, 1H, H3') ; 7.04 (m, 1H, H1') ; 7.12 - 7.25 (m, 11H, Ar + H6) ; 9.38 及び 9.40 (bs, 1H, NH)
¹³C (CDC₁₃) : 12.76 - 12.79 (5C₂H₃) ; 28.31 ((CH₃)₃C) ; 40.96 - 41.04 (CH₂Ph) ; 56.31 - 56.65 (NHCH) ; 66.79 - 67.28 (C5') ; 82.90 - 82.92 ((CH₃)₃C) ; 84.94 - 85.03 (C4') ; 89.93 - 90.11 (C1') ; 111.67 - 111.86 (C5) ; 120.45 (Ar オルト, OPh) ; 125.52 (Ar パラ, OPh) ; 127.77 (C2') ; 127.88 - 128.83 - 128.92 - 136.02 (Ar, CH₂Ph) ; 130.13 (Ar メタ, OPh) ; 133.54 - 133.60 (C3') ; 136.31 (C6) ; 150.75 - 150.84 (Ar ips o, OPh) ; 151.36 (C2) ; 164.32 - 164.37 (C4) ; 171.89 (CO a1a)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₉H₃₄O₈N₃P : 584 (MH⁺, 26) ; 606 (M⁺Na, 41)

892 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5'
- (フェニル N-シクロヘキシルオキシ アラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 83%

³¹P (CDC₁₃) : 4.11 及び 4.71 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.08 - 1.82 (m, 16H, CH₃ a1a + 5C₂H₃ + シクロヘキシル) ; 3.79 - 4.14 (m, 2H, CH a1a + NH a1a) ; 4.27 (m, 2H, H5') ; 4.69 (m, CH シクロヘキシル) ; 4.96 (m, 1H, H4') ; 5.80 (m, 1H, H2') ; 6.24 (m, 1H, H3') ; 6.98 (m, 1H, H1') ; 7.04 - 7.32 (m, 6H, Ar + H)

6) ; 9. 66 及び 9. 82 (b s, 1 H, N H)

¹³C (C D C 1₃) : 12. 58 (5 C H₃) ; 21. 18 - 21. 32 (C H₃ a 1 a) ; 23. 73 - 25. 40 - 31. 49 - 31. 58 (C H₂ シクロヘキシル) ; 50. 47 - 50. 61 (C H a 1 a) ; 66. 69 - 67. 24 (C 5') ; 74. 36 (C H シクロヘキシル) ; 84. 87 (C 4') ; 89. 72 - 89. 92 (C 1') ; 111. 48 - 111. 63 (C 5) ; 120. 26 - 120. 49 (A r オルト) ; 125. 32 - 125. 37 (A r パラ) ; 127. 59 - 127. 73 (C 2') ; 129. 91 - 129. 98 (A r メタ) ; 133. 30 - 133. 51 (C 3') ; 135. 89 - 136. 16 (C 6) ; 150. 53 (A r i p s o) ; 150. 67 - 151. 31 (C 2) ; 164. 36 - 164. 41 (C 4) ; 173. 23 (C O a 1 a)

質量 (N O B A マトリクス) : C₂₅H₃₂O₈N₃P : 534 (M H⁺, 56) ; 556 (M⁻Na, 42)

893 - 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5'
- (フェニル N-tブチルオキシ アラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 79%

³¹P (C D C 1₃) : 4. 17 及び 4. 67 ppm

¹H (C D C 1₃) : 1. 34 (m, 3 H, C H₃ a 1 a) ; 1. 46 (m, 9 H, C H₃ t B u) ; 1. 87 (d, 3

H, 5 C H₃) ; 3. 82 - 4. 06 (m, 2 H, H 5') ; 4. 29 - 4. 49 (m, 2 H, C H a 1 a + N H a 1 a) ; 5. 05 (m, 1 H, H 4') ; 5. 91 (m, 1 H, H 2') ; 6. 35 (m, 1 H, H 3') ; 7. 06 (m, 1 H, H 1') ; 7. 15 - 7. 40 (m, 6 H, A r + H 6) ; 9. 60 (b s, 1 H, N H)

¹³C (C D C 1₃) : 12. 54 (5 C H₃) ; 21. 19 - 21. 35 (C H₃ a 1 a) ; 28. 07 (C (C H₃)₃) ; 50. 80 - 50. 89 (C H a 1 a) ; 66. 60 - 67. 18 (C 5') ; 82. 41 - 82. 45 (C (M

e)₃) ; 84.82 (C4') ; 89.67 - 89.87 (C1') ; 111.44 - 111.60 (C5) ; 120.22 - 120.41 (Ar オルト) ; 125.28 - 125.31 (Ar パラ) ; 127.54 - 127.65 (C2') ; 129.88 - 129.94 (Ar メタ) ; 133.33 - 133.47 (C3') ; 135.84 - 136.10 (C6) ; 150.51 (Ar ipso) ; 150.65 - 151.20 (C4) ; 164.19 - 164.23 (C2) ; 172.78 - 172.93 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₃H₃₀O₈N₃P : 508 (MH⁺, 82) ; 530 (M⁺Na, 48)

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5' - (フェニルメトキシ-B-アラニニル) ホスフエート

参照 1197

取率 = 64%

³¹P (CDC1₃) : 6.44, 6.70 (1 : 3)

¹H (CDC1₃) : 1.87* (s, 3H, 5 - CH₃), 2.42 (t, 2H, CH₂ ala), 3.22* (m, 2H, CH₂ ala), 3.62 (s, 3H, OCH₃) ; 4.09 (m, 1H, H4'), 4.18 - 4.39 (m, 2H, H5'), 4.97 (bs, 1H, NH ala) ; 5.88* (m, 1H, H2'), 6.32* (m, 1H, H3'), 6.99 (m, 1H, H1'), 7.08 - 7.38 (m, 5H, Ph 及び H6), 10.01 (bs, 1H, ベース NH)

¹³C (CDC1₃) : 14.52 (5 - CH₃), 37.80* (CH₂ ala), 39.28* (CH₂ ala), 53.91* (OCH₃), 68.57* (d, J = 3.92 Hz, C5'), 86.90 (d, J = 8.38 Hz, C4'), 91.68* (C1'), 113.40* (C5), 122.34 (d, J = 4.68 Hz, オルト-Ph), 127.23 (C2'), 129.55* (パラ-Ph), 131.81* (メタ-Ph), 135.45* (C6), 137.99* (C3'), 152.60* (d, J = 5.96 Hz, ipso-Ph), 1

53.44 (C₂) , 166.58 (C₄) , 174.55* (C_{OO})

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₀H₂₄N₃O₈P : 126 (チミン⁺, 5), 127 (チミンH⁺, 4); 242 (C₁₀

H₁₃PO₄N⁺, 9), 243 (C₁₀H₁₄PO₄N⁺, 3), 465 (M⁺, 4), 466 (MH⁺, 8), 467 (MHN⁺, 20), 168 (MHN⁺, ¹³O, 5), 187 (MNa⁺, 3), 188 (MHN⁺, 97), 189 (MHN⁺, ¹³C, 21),

高分解能MS: 実測466.1379 (MH⁺), C₂₀H₂₅N₃O₈Pは466.

1379を必要とする

HPLC: RT = 22.81, 23.27分 (1:1)

2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン-5' - (フェニルメトキシ-α-アミノブチルリル) ホスフェート

参照1198

収率 = 65%

³¹P (CDC₁₃): 6.11, 6.66 (1:2)

¹H (CDC₁₃): 1.78 (m, 2H, CH₂ GABA), 1.85* (s, 3H, 5-CH₃); 2.35 (t, 2H, J = 6.95 Hz, CH₂, GABA), 2.97* (m, 2H, CH₂ GABA), 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.93* (m, 1H, H4'), 4.28* (m, 1H, H5'), 4.35* (m, 1H, H5'), 5.02 (bs, 1H, NH GABA); 5.82* (m, 1H, H2'), 6.31 (m, 1H, H3'), 6.98 (m, 1H, H1'), 7.11-7.37 (m, 6H, Ph及びH6), 9.91 (bs, 1H, ベース NH)

¹³C (CDC₁₃): 12.64 (5-CH₃), 26.72* (CH₂ GABA), 32.25* (CH₂ GABA), 40.98* (CH₂ GABA), 51.94 (OCH₃), 66.93* (C5'), 85.11 (d, J = 8.30 Hz, C4'), 111.40 (C5), 120.46* (d, J = 4.83 Hz

, オルト - Ph), 125.24 (C2'), 127.59* (パラ - Ph),
 129.88* (メタ - Ph), 133.68* (C6), 136.28* (C3'
), 150.86* (d, J = 6.45 Hz, ipso - Ph), 151.6
 1 (C2), 164.80 (C4), 173.86* (COO)

質量 (マトリクス N O B A) : C₂₁H₂₆N₃O₈P : 127 (チミンH⁺, 28),
 479 (M⁺, 3), 480 (MH⁺, 59), 481 (MH⁺, 13C, 1
 7), 501 (MNa⁺, 3), 502 (MHNa⁺, 59), 503 (MHN
 a⁺, ¹³C, 16)

高分解能MS：実測480.1486 (MH⁺), C₂₁H₂₇N₃O₈Pは480.

1536を必要とする

HPLC: RT = 23.90, 24.33分 (1:1)

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5' - (フェニル
 メトキシ-2-アミノイソブチルリル) ホスフェート

参照 1200

収率 = 36%

³¹P (CDC1₃) : 2.38, 3.05 (3:1)

¹H (CDC1₃) : 1.53* (s, 6H, CM₂), 1.91* (s, 3H,
 5 - CH₃); 3.71 (s, 3H, OC₂H₃), 4.31 (m, 2H, H5')
 , 4.23-4.41 (m, 3H, H4' 及び H5'), 5.03 (bs, 1H
 , P - NH); 5.89* (m, 1H, H2'), 6.28* (m, 1H, H3')
 , 6.99-7.31 (m, 7H, Ph HO 及び H1'), 9.09 (bs
 , 1H, ベース NH)

¹³C (CDC1₃) : 14.27 (5 - CH₃), 28.74* (CM₂), 54
 .81* (OC₂H₃), 58.88* (CM₂), 69.03* (d, C', J =
 5.58 Hz), 86.57* (d, J = 7.88 Hz, C4'), 91.51*
 (C1'), 113.24* (C5), 122.01* (d, J = 4.95 Hz,
 オルト - Ph), 126.88 (C2'), 129.25* (パラ - Ph), 1
 31.57* (メタ - Ph), 135.19* (C6), 137.68* (C3',

) , 152.52* (d, J = 3.09 Hz, オルト-P h), 153.05 (C 2), 166.12 (C 4), 177.69* (C O O)
 M S (マトリクス N O B A) : 354 ((M H -チミン)+, ベースピーク),
 , 479 (M+, 3), 480 (M H+, 64), 481 (M H+, ¹³C, 17)
 , 482 (M H+, 2 X ¹³C, 3), 502 (M N a+, 92), 503 (M H
 N a+, 24)

高分解能 M S : 実測 480.1503 (M H+), C₂₁H₂₇N₃O₈P は 480.
 1536 を必要とする

H P L C : R T = 24.79, 25.29 分 (1 : 1)

2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン-5' - (フェニル
 メトキシ-6-アミノカプロイル) ホスフェート

参照 1199

収率 = 80%

³¹P (C D C 1₃) : 6.90, 6.30 (1 : 1)

¹H (C D C 1₃) : 1.28 (s, 2H, C H₂ カプロイル), 1.45 (m
 , 2H, C H₂ カプロイル), 1.58 (m, 2H, C H₂ カプロイル), 1
 .82* (s, 3H, 5-C H₃), 2.28 (m, 2H, C H₂ カプロイル)
 , 2.87 (m, 2H, C H₂ カプロイル), 3.65 (s, 3H, O C H₃)
 , 3.81 (m, 1H, H 4'), 4.25 (m, 2H, H 5'), 4.95 (b s, 1H, N H
 カプロイル), 5.86* (m, 1H, H 2'), 6.31* (m, 1H, H 3'),
 6.98 (m, 1H, H 1'), 7.04-7.38* (m, 6H, Ph 及び H 6) 10.12 (b s, 1H, ベース N H)

¹³C (C D C 1₃) : 13.47* (5-C H₃), 25.43* (C H₂ カプロ
 イル), 27.04* (C H₂ カプロイル), 32.15* (C H₂ カプロイル)
 , 34.85 (C H₂ カプロイル), 42.30* (C H₂ カプロイル),
 52.61 (O C H₃), 67.92* (C 5'), 85.80 (d, J = 8.2
 Hz), 90.68* (C 4'), 112.25* (C 5), 121.17* (

d, J = 4. 58 Hz, オルト-Ph), 125. 99 (C2'), 128. 4

0* (パラ-Ph), 130. 77* (メタ-Ph), 134. 38* (C6),
137. 09* (C3'), 151. 69* (d, J = 3. 23 Hz, オルト-
Ph), 152. 26 (C2'), 165. 36 (C4'), 175. 07 (CO
O)

MS (マトリクス C1) : 127 (チミンH⁺, 42), 508 (MH⁺, 18)
, 509 (MH⁺, ¹³C, 5)

高分解能MS：実測508. 1850 (MH⁺), C₂₃H₃₁N₃O₈Pは508.
1849を必要とする

HPLC: RT = 26. 33分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5' - (βアラニ
ニル) ホスフェート アンモニウム塩

参照1216

収率 = 62%

³¹P (D₂O) : 8. 84

¹H (D₂O) : 1. 73 (3H, s, 5-CH₃), 2. 18 (2H, m, a1
a-CH₂), 2. 65 (m, 2H, a1a-CH₂), 3. 79 (2m, H, H
5'), 4. 95 (m, 1H, H4'), 5. 76 (m, 1H, H2'), 6.
35 (m, 1H, H3'), 6. 82 (m, 1H, H1'), 7. 47 (s, 1
H, H6)

¹³C (D₂O) : 11. 81 (5-CH₃), 38. 51 (a1a-CH₂), 3
9. 45 (d, a1a-CH₂, J = 6. 64 Hz), 65. 41 (d, C5',
, J = 4. 91 Hz),

86. 40 (d, J = 9. 20 Hz, C4'), 90. 20 (C1'), 111
. 07 (C5), 125. 40 (C2'), 134. 66 (C3'), 138.
54 (C6), 152. 53 (C2), 167. 00 (C4), 181. 04 (C
OO)

HPLC : RT = 3.2. 74 分

2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン-5' - (γ-アミノブチルリル) ホスフェート アンモニウム塩

参照 1224

収率 = 54%

^{31}P (D_2O) : 10.03

^1H (D_2O) : 1.47 (m, 2H, GABA CH₂) , 1.72 (s, 3H, 5-CH₃) , 1.98 (m, 2H, GABA, CH₂) , 2.48 (m, 2H, GABA CH₂) , 3.72 (m, 2H, H5') , 4.91 (m, 1H, H4') , 5.72 (m, 1H, H2') , 6.26 (m, 1H, H3') , 6.72 (m, 1H, H1') , 7.45 (s, 1H, H6')

^{13}C (D_2O) : 11.79 (5-CH₃) , 27.99 (d, J = 7.25 Hz, GABA CH₂) , 34.47 (GABA CH₂) , 41.17 (GABA CH₂) , 65.35 (d, J = 4.68 Hz, C5') , 86.38 (d, J = 9.36 Hz, C4') , 90.27 (C1') , 111.

47 (C5') , 125.29 (C2') , 134.70 (C3') , 138.68 (C6) , 152.47 (C2) , 166.95 (C4) , 182.32 (COO)

2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン-5' - (カプロイル) ホスフェート アンモニウム塩 参照 1217

収率 = 49%

^{31}P (D_2O) : 10.18

^1H (D_2O) : 1.01 (m, 2H, カプロイル CH₂) , 1.21 (m, 2H, カプロイル CH₂) , 1.32 (m, 2H, カプロイル CH₂) , 1.78 (s, 3H, 5-CH₃) , 2.05 (m, 2H, カプロイル CH₂) , 2.58 (m, 2H, カプロイル CH₂) , 3.78 (m, 2H, H5') , 4.99 (s, 1H, H4') , 6.32 (m, 1H, H3') , 6.82 (m, 1H, H2') , 7.51 (s, 1H, H6)

¹³C (D₂O) : 11.84 (5 - CH₃) , 25.66 (カプロイル CH₂) , 26.46 (カプロイル CH₂) , 31.10 (d, J = 6.82 Hz, カプロイル CH₂) , 37.06 (カプロイル CH₂) , 41.47 (カプロイル CH₂) , 65.37 (d, J = 4.83 Hz, C5') , 86.45 (d, J = 9.74 Hz, C4') , 90.29 (C1') , 111.43 (C5) , 125.27 (C2') , 134.80 (C3') , 138.89 (C6) , 15

2.48 (C2) , 166.94 (C4) , 183.15 (COO) .

2' , 3' -ジデオキシシチジン-5' - (フェニル-N-メトキシアラニニル)
) ホスホールアミデート 参照 1221

収率 = 16.6%

³¹P (CDC1₃) : 3.94 , 4.00

¹H (CDC1₃) : 1.33 , 1.35 (2xd, 3H, CH₃ ala) ; 1.92 , 1.96 , 2.41 (1H, 2H, 1H, 3xm, H2' , H3') ; 3.66 (s, 3H, OMe) ; 3.86-4.35 (m, 5H, H4' , H5' , CH ala, NH ala) ; 5.63 (2xd, J = 7.4 Hz, H6) , 6.02 (m, 1H, H-1') , 7.12-7.32 (m, 5H, Ar) , 7.73 (1H, 2xd, J = 7.4 Hz, H5)

¹³C (CDC1₃) : 20.98 (CH₃ ala) ; 24.97 , 25.11 , 32.85 (C2' , C3') ; 50.12 , 50.30 (CH₃ ala) ; 52.55 (OMe) ; 67.19 , 67.26 , 67.50 (C5') ; 79.16 , 79.27 , 79.34 (C4') ; 87.29 , 87.46 (C1') ; 93.48 (C5) ; 119.99 , 120.04 , 120.10 , 125.05 , 125.10 , 129.73 , 129.77 (Car) ; 141.17 (C6) ; 150.48 , 150.57 (C ipso Ar) ; 155.68 (C2) ; 165.44 (C4) : 173.8

4 , 173.94 (CO ala)

質量 (E S⁺) : C₁₉H₂₅N₄O₇P : 475 (M Na⁺, 100) ;

HPLC : RT = 20.53, 21.22分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5' - (フェニルメトキシサルコシニル ホスフェート) 参照 1098

収率 = 65%

³¹P (CDC₁₃) : 6.80, 7.36 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.72 (s, 3H, 5CH₃) ; 2.64, 2.67 (s, 3H, NCH₃) ; 3.62 (s, 3H, OCH₃) ; 3.40-4.10 (m, 2H, CH₂) ; 4.20-4.50 (m, 2H, H5') ; 4.97 (bs, 1H, H4') , 5.80-5.90 (m, 1H, H2') ; 6.30-6.40 (m, 1H, H3') ; 6.97 (bs, 1H, H1') ; 7.00-7.30 (m, 6H, Ar+H6) ; 9.59 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12.35 (5CH₃) ; 34.55-34.60-34.65 (NCH₃) ; 50.67-50.78-50.87 (CH₂) ; 52.10-52.13 (OCH₃) ; 62.27-66.77-66.82 (C5') ; 84.71-84.84 (C4') ; 89.52-89.82 (C1') ; 111.16-111.33 (C5) ; 120-150 (m, Ar) ; 127.17-127.40 (C

2') ; 133.25-133.62 (C3') ; 135.73-136.11 (C6) ; 150.85-150.90 (C2) ; 163.84-163.87 (C4) ; 170.57-170.60-170.84 (COOC₃)

質量 : C₂₀H₂₄O₈N₃P : 488 ((M+Na)⁺, 100) ; 466 ((M+H)⁺, 5)

HPLC : RT = 25.17 及び 25.59 分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5' - (フェニルエトキシサルコシニル ホスフェート) 参照 1133

収率 = 65%

³¹P (CDC₁₃) : 0.87, 7.41 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1. 18 - 1. 24 (m, 2H, CH₃CH₂) ; 1. 80 (s, 3H, 5CH₃) ; 2. 68, 2. 71 (s, 3H, NCH₃) ; 3. 46 - 3. 65 (m, 2H, NCH₂) ; 3. 91 - 4. 45 (m, 2H, H5') ; 4. 11, 4. 13 (s, 3H, CH₂CH₃) ; 5. 00 (bs, 1H, H4') ; 5. 82 - 5. 88 (m, 1H, H2') ; 6. 33 - 6. 37 (m, 1H, H3') ; 7. 00 (bs, 1H, H1') ; 7. 10 - 7. 50 (m, 6H, Ar + H6) ; 8. 75 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12. 86 - 12. 89 (5CH₃) ; 14. 69 (CH₂CH₃) ; 35. 06 - 35. 11 (NCH₃) ; 51. 35 - 51. 43 - 51. 51 (NCH₂) ;

61. 77 (CH₂CH₃) ; 66. 77 - 67. 27 - 67. 33 (C5') ; 85. 26 - 85. 36 (C4') ; 90. 01 - 90. 31 (C1') ; 111. 69 - 111. 86 (C5) ; 120 - 151 (m, Ar) ; 127. 73 - 127. 96 (C2') ; 133. 73 - 134. 10 (C3') ; 136. 27 - 136. 64 (C6) ; 151. 61 (C2) ; 164. 70 (C4) ; 170. 62 - 170. 66 - 170. 85 (COOCH₃)

質量 : C₂₁H₂₆O₈N₃P : 502 ((M + Na)⁺, 100) ; 480 ((M + H)⁺, 5)

HPLC : RT = 25. 84 及び 26. 65 分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5' - (メチオニル ホスフェート) 参照 1156

収率 = 52%

³¹P (CDC₁₃) : 7. 77 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1. 75 - 1. 85 (m, 2H, CH₂S) ; 1. 90 (s, 3H, SCH₃) ; 2. 01, 2. 10 (s, 3H, 5CH₃) ; 2. 30 - 2. 50 (m, 2H, CH₂CH₂S) ; 3. 45 - 3. 60 (m, 1H, CHNH) ; 3. 94 (s, 2H, H5') ; 5. 05 (bs, 1H, H4') ; 5. 90 - 6. 00 (m, 1H, H2') ; 6. 40 - 6. 50 (m, 1H, H3')

; 6. 93 (b s, 1 H, H 1') ; 7. 68 (s, 1 H, H 6)

¹³C (CDCI₃) : 11. 91 (5CH₃) ; 14. 46

(SCH₃) ; 29. 58 (CH₃SCH₂CH₂) ; 34. 69 (SCH₂CH₂)

; 56. 42 (CHNH) ; 65. 07 - 65. 13 (C 5') ; 86. 39 - 86. 52 (C 4') ; 90. 14 (C 1') ; 111. 70 (C 5) ; 125. 48 (C 2') ; 134. 77 (C 3') ; 138. 91 (C 6) ; 152.

61 (C 2) ; 167. 18 (C 4) ; 180. 84 (COOH)

質量: C₁₅H₂₂O₈N₃PS : 434 ((M-1), 100) ; 435 ((M), 15)

HPLC: RT = 31. 38分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5' - (グリシニル ホスフェート) 参照1163

収率 = 75%

³¹P (CDCI₃) : 11. 72 ppm

¹H (CDCI₃) : 1. 83 (s, 3H, 5CH₃) ; 3. 29 (d, CH₂, J = 7. 9 Hz) ; 3. 85 - 3. 92 (m, 2H, H 5') ; 5. 00 (s, 1H, H 4') ; 5. 85 - 5. 88 (m, 1H, H 2') ; 6. 38 - 6. 41 (m, 1H, H 3') ; 6. 88 - 6. 90 (bs, 1H, H 1') ; 7. 54 (s, 1H, H 6)

¹³C (CDCI₃) : 19. 09 (5CH₃) ; 52. 24 (CH₂) ; 72. 74 - 72. 81 (C 5') ; 93. 61 - 93. 73 (C 4') ; 97. 57 (C 1') ; 119. 08 (C 5) ; 132. 80 (C 2') ; 141. 89 (C

3') ; 145. 74 (C 6) ; 159. 87 (C 2) ; 174. 34 (C 4) ; 186. 03 - 186. 15 (COOH)

質量: C₁₂H₁₆O₈N₃P : 360 ((M-1), 100) ; 361 ((M), 15)

HPLC: RT = 32. 57分

2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジノ 5' - (フェニルメトキシイソロイシニル ホスフェート) 参照1186

収率 = 8.2%

³¹P (CDC₁₃) : 4.59, 5.16 ppm

¹H (CDC₁₃) : 0.91 - 0.99 (m, 6H, CH₃+CH₂) ; 1.09 - 1.26 (CH₂CH₃) ; 1.28 - 1.56 (m, 2H, CH₂) ; 1.92, 1.97 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.60 - 3.77 (m, 1H, CHNH) ; 3.77 (s, 3H, OCH₃) ; 3.88 - 3.99 (m, 1H, NH₂C) ; 4.30 - 4.52 (m, 2H, H5') ; 5.11 - 5.13 (m, 1H, H4') ; 5.95 - 6.00 (m, 1H, H2') ; 6.35 - 6.45 (m, 1H, H3') ; 7.10 - 7.13 (m, 1H, H1') ; 7.16 - 7.45 (m, 6H, Ar+H6) ; 8.68 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 11.90 - 11.92 (CH₂CH₃) ; 12.76 - 12.81 (5CH₃) ; 15.64 (CH

CH₃) ; 25.06 - 25.14 (CH₂CHC₂H₃) ; 39.39 - 39.47 - 39.52 - 39.60 (CH₂) ; 52.61 (OCH₃) ; 59.38 - 59.54 (NHCH) ; 66.94 - 67.58 - 67.65 (C5') ; 84.91 - 85.04 - 85.16 (C4') ; 89.94 - 90.21 (C1') ; 111.75 - 111.87 (C5') ; 120 - 151 (m, Ar) ; 127.82 - 127.87 (C2') ; 133.49 - 133.69 (C3') ; 135.99 - 136.28 (C6) ; 151.37 (C2) ; 164.40 (C4) ; 173.53 - 173.59 - 173.64 (COOC₂H₃)

質量: C₂₃H₃₀O₈N₃P : 529.91 ((M+Na)⁺, 100)

HPLC: RT = 30.52 及び 31.14 分

2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3 -ジデヒドロチミジン 5' - (フェニルアラニニル ホスフェート) 参照1187

収率 = 6.8%

³¹P (CDC₁₃) : 7.58 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1. 70 (s, 3H, 5CH₃) ; 2. 64 - 2. 80 (m, 2H, CH₂Ph) ; 3. 57 - 3. 64 (m, 1H, CHNH) ; 3. 68 - 3. 70 (m, 2H, H5') ; 4. 85 (s, 1H, H4') ; 5. 73 - 5. 75 (m, 1H, H2') ; 6. 26 - 6. 29 (m,

1H, H3') ; 6. 74 - 6. 75 (m, 1H, H1') ; 7. 02 - 7. 28 (m, 5H, CH₂Ph) ; 7. 44 (s, 1H, H6)

¹³C (CDC₁₃) : 11. 88 (5CH₃) ; 40. 92 - 40. 97 (CH₂al a) ; 58. 27 (CH al a) ; 65. 22 - 65. 28 (C5') ; 86. 36 - 86. 49 (C4') ; 90. 22 (C1') ; 111. 63 (C5) ; 125. 38 (C2') ; 126 - 129 (m, Ar) ; 134. 74 (C3') ; 138. 31 - 138. 48 (C6) ; 152. 40 (C2) ; 166. 81 (C4) ; 180. 87 - 180. 96 (COOH)

質量 : C₁₉H₂₂O₈N₃P : 450 ((M-1)⁻, 100) ; 451 (M⁻, 20)

HPLC : RT = 3.2, 11分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5' - (バリニルホスフエート) 参照 1190

収率 = 6.7%

³¹P (CDC₁₃) : 8. 35 ppm

¹H (CDC₁₃) : 0. 72 (t, 6H, (CH₃)₂CH, J = 7. 3 Hz) 1. 62 - 1. 73 (m, 1H, (CH₃)₂CH) ; 1. 77 (s, 3H, 5CH₃) ; 3. 12 (dd, 1H, NHCH, J = 5. 6 Hz 及び 9. 4 Hz) ; 3. 80 (dd, 2H, H5', J = 3. 5 Hz 及び 4. 4 Hz) ; 4. 92 (s, 1H, H4') ; 5. 76 - 5. 78 (m,

1H, H2') ; 6. 31 - 6. 35 (m, 1H, H3') ; 6. 79 - 6. 81 (m, 1H, H1') ; 7. 53 (s, 1H, H6)

¹³C (CDC₁₃) : 11. 84 (5CH₃) ; 17. 95 - 18. 84 ((CH

$_{\beta}^{\alpha}$)₂C H) ; 32.30 - 32.38 ((C H₃)₂C H) ; 62.43 (C H N H) ; 65.18 - 65.24 (C 5') ; 86.43 - 86.58 (C 4') ; 90.25 (C 1') ; 111.65 (C 5) ; 125.20 (C 2') ; 134.90 (C 3') ; 138.73 (C 6) ; 152.52 (C 2) ; 167.05 (C 4) ; 181.27 - 181.31 (C O O H)

質量 : C₁₅H₂₂O₈N₃P : 402 ((M - 1)⁻, 100; 403 ((M)⁻, 30)

HPLC : RT = 31.90 分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5' - (ロイシニル ホスフェート) 参照 1192

収率 = 83%

³¹P (CDC₁₃) : 7.98 ppm

¹H (CDC₁₃) : 0.71 (d, 6H, (C H₃)₂C H, J = 6.5 Hz) ; 1.22 - 1.34 (m, 2H, C H₂) ; 1.34 - 1.71 (m, 1H, (C H₃)₂C H) ; 1.80 (s, 3H, 5C H₃) ; 3.30 - 3.38 (m, 1H, C H N H) ; 3.82 - 3.85 (m, 2H, H 5') ; 4.95 (s, 1H, H 4') ; 5.80 - 5.82 (m,

1H, H 2') ; 6.35 - 6.37 (m, 1H, H 3') ; 6.81 - 6.82 (m, 1H, H 1') ; 7.58 (s, 1H, H 6)

¹³C (CDC₁₃) : 12.53 (5C H₃) ; 22.88 - 22.99 ((C H₃)₂C H) ; 25.28 (C H₂) ; 45.27 - 45.34 ((C H₃)₂C H) ; 56.38 (C H N H) ; 65.74 - 65.81 (C 5') ; 87.12 - 87.25 (C 4') ; 90.89 (C 1') ; 112.30 (C 5) ; 125.99 (C 2') ; 135.49 (C 3') ; 139.44 (C 6) ; 153.12 (C 2) ; 167.70 (C 4) ; 183.36 - 183.42 (C O O H)

質量 : C₁₆H₂₄O₈N₃P : 416 ((M - 1)⁻, 100) ; 417 ((M)⁻, 20)

H P L C : R T = 35.02 分

2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン 5' - (フェニルメトキシアラニル ホスフェート) [ファースト(fast)ジアステレオ異性体]

参照 1193

³¹P (CDC₁₃) : 4.51 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.25 - 1.40 (m, 3H, CHCH₃) ; 1.86 - 1.90 (m, 3H, 5CH₃) ; 3.74 - 3.90 (m, 4H, OCH₃ + CH a1a) ; 4.37 - 4.47 (m, 2H, H5') ; 5.08 (bs, 1H, H4') ; 5.91 - 5.93 (m, 1H, H2') ;

6.38 - 6.41 (m, 1H, H3') ; 7.07 - 7.09 (m, 1H, H1') ; 7.20 - 7.39 (m, 6H, Ar + H6) ; 9.04 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 10.85 (5CH₃) ; 19.38 - 19.45 (CHCH₃) ; 48.71 (CHCCH₃) ; 51.14 (OCH₃) ; 64.91 - 64.97 (C5') ; 83.11 - 83.22 (C4') ; 88.03 (C1') ; 109.77 (C5) ; 118 - 149 (m, Ar) ; 125.84 (C2') ; 131.88 (C3') ; 134.44 (C6) ; 149.34 (C2) ; 162.35 (C4) ; 172.53 - 172.62 (CO a1a)
2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン 5' - (フェニルプロリニル ホスフェート) 参照 1194

収率 = 41%

³¹P (CDC₁₃) : 5.27 ppm

¹H (CDC₁₃) : 1.55 (s, 3H, 5CH₃) ; 1.56 - 2.15 (m, 4H, CHCH₂CH₂) ; 3.10 - 3.30 (m, 2H, NCH₂) ; 3.90 - 4.00 (m, 1H, NCH) ; 4.20 - 4.50 (m, 2H, H5') ; 5.11 (s, 1H, H4') ; 5.89 - 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.41 - 6.44 (m, 1H, H3') ; 6.76 - 6.78 (m, 1H, H1') ; 6.99 - 7.40 (m, 6H, Ar + H6)

¹³C (C D C 1₃) : 11.84 (5CH₃) ; 25.44 - 25.56 (CH₂CH₂N) ; 31.94 - 32.06 (CH₂CHN) ; 47.40 - 47.46 (NCH₂) ; 63.31 (CHN) ; 67.14 - 67.21 (C5') ; 85.56 - 85.68 (C4') ; 90.69 (C1') ; 111.00 (C5) ; 120 - 150 (m, Ar) ; 125.07 (C2') ; 134.13 (C3') ; 138.26 (C6) ; 152.67 (C2) ; 166.64 (C4) ; 181.32 (COOH)

質量 : C₂₁H₂₄O₈N₃P : 476 ((M-1)⁻, 100 ; 477 ((M)⁻, 25)

HPLC : RT = 34.16 分

1001 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' ジデヒドロアデノシン-5' -
(フェニル メトキシアラニニル ホスホールアミデート :

収率 = 6.7%

¹H (d m s o - d 6) : 8.14 (1H, s, H8), 8.06 (1H, d, H2), 7.07 - 7.40 (7H, m, Ph e - H & NH₂), 6.93 (1H, s, H1'), 6.47 (1H, 2d, H3'), 6.21 (1H, d, H3'), 5.96 (1H, m, NH), 5.11 (1H, m, H4'), 4.10 (2H, m, H5'), 3.5 - 4.83 (1H, 2m, CH a1a), 3.52 (3H, d, MeO), 1.08 (3H, 2d, CH₃ a1a)

³¹P (d m s o - d 6) : 4.92, 4.78.

¹³C (d m s o - d 6) : 172.909 - 172.815 (CO a1a), 154.663 (C-2), 152.238 (C-6), 149.524 - 149.442 (Ar - ipso), 148.782 (C-4), 138.006 - 137.907 (C-8), 132.286 - 132.205 (C-2'), 128.621 (Ar - メタ), 125.384 - 125.210 (Ar パラ), 123.928 (C-3'), 119.067 - 119.00 (Ar オルト), 118.508 (C-5), 87.311 - 87.060 (C-1'), 84.485 - 84.368 (C-4'), 66.093 - 65.324 (C-5)

') , 51. 477 - 51. 429 (OMe) , 49. 109 - 48. 989 (C - H a1a) , 19. 903 - 19. 585 (CH₃ a1a) .

質量・計算値 MH⁺ : 475. 149. 実測値 : 475. 151

1093 2' , 3' -ジデオキシ アデノシン 5' - (フェニル メトキシ
アラニニル) ホスホールアミデート

収率 = 42%

¹H (CDC1₃) : 8. 32 (1H, s, H-8) , 8. 12 & 8. 11 (1H, 2s, H-2) , 7. 22 (5H, m, Ar) , 6. 40 (2H, 2bs, NH₂) , 6. 30 (1H, t, H-1' , J = 5. 4 Hz) , 4. 42 (4H,

m, N-H, 2H5' & H4') , 4. 00 (1H, 2d, A1a C-H) , 3. 65 (3H, 2s, OMe) , 2. 52 (2H, m, H3') , 2. 13 (2H, m, H2') , 1. 31 (3H, 2d, CH₃ a1a, J = 7. 3 Hz) .

³¹P (CDC1₃) : 4. 26 , 4. 19 .

¹³C nmr (CDC1₃) : 174. 534 , 174. 468 , 174. 441 , 174. 372 (O-C=O) , 156. 148 (C-2) , 153. 331 (C-6) , 151. 092 & 151. 006 (2 Ar ipso) , 149. 674 & 149. 599 (C-4) , 139. 211 & 139. 103 (C-8) , 130. 040 (Ar メタ) , 125. 325 (Ar パラ) , 120. 570 (C-5) , 120. 508 & 120. 327 (Ar オルト) , 85. 994 & 85. 746 (C-1') , 80. 105 , 79. 985 & 79. 874 (C-4') , 68. 136 , 68. 067 , 67. 704 & 67. 636 (C-5') , 52. 868 (OMe) , 50. 628 & 50. 531 (A1a C-H) , 32. 712 (C-2') , 26. 339 & 26. 106 (C-3') , 21. 337 , 21. 264 & 21. 190 (CH₃ a1a) .

質量・計算値 MH⁺ : 477. 165. 実測値 : 477. 164.

1 0 9 4 2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロアデノシン 5'- (フェニル ベンジルアラニニル) ホスホールアミデート：

収率 = 65%

^1H (CDC₁₃) : 8.32 (1H, b s, H-8), 7.99 (1H, b s, H-2), 7.21 (11H, m, Ar-H & H1'), 6.34 (1H, m, H3'), 6.07 (1H, m, H2'), 5.81 (2H, 2b s, NH₂), 5.08 (3H, 2b s, Bz-CH₂ & H4'), 4.05 (4H, m, NH, CH, H5'), 1.24 (3H, 2d, メチル a1a, J = 6.9 Hz).

^{31}P (CDC₁₃) : 4.21, 3.98

^{13}C (CDC₁₃) : 173.700 & 173.601 (O-C=O), 156.005 (C-2), 153.728 (C-6), 150.952 & 150.870 (Ar), 150.322 & 150.280 (C-4), 139.484 & 139.368 (C-8), 135.672 (Ar), 133.733 & 133.654 (C-2'), 130.066 (Ar), 129.041, 128.895, 128.635 & 128.601 (Ar), 126.751 & 126.598 (C-3'), 125.375 (Ar), 120.529, 120.463, 120.399, 120.119 & 120.051 (C-5 & Ar), 88.702 & 88.476 (C-1'), 85.907, 85.476, 85.791 & 85.736

(C-4'), 67.632, 67.475 & 67.403 (C-5' 及び Bz-CH₂), 66.805 & 66.745 (C-5'), 50.677 & 50.542 (A1a C-H), 21.399, 21.335, 21.083 & 21.019 (メチル A1a)

質量：計算値 MH⁺ : 551.181. 実測値 : 551.179.1 1 6 8 2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロアデノシン 5'-アラニニル ホスホールアミデート

収率 = 69%

¹H n m r (D₂O) : 8.09 (1H, s, H8), 7.88 (1H, s, H2), 6.81 (1H, s, H1'), 6.33 (1H, d, H3'), 6.02 (1H, d, H3'), 5.01 (1H, m, H4'), 4.73 (2H, m, H5'), 3.5-4.83 (1H, 2m, CH ala), 0.89 (3H, 2d, CH₃ ala).

³¹P (D₂O) : 8.34.

¹³C (D₂O) : 183.055 (CO ala), 155.549 (C-2), 152.745 (C-6), 148.643 (C-3), 140.928 (C-8), 134.730 (C-2'), 124.709 (C-3'), 118.527 (C-5), 88.299 (C-1'), 87.199 & 87.073 (C-4'), 65.215-65.149 (C-5'), 52.564 (A1a1 C-H), 2

1.435-21.381 (A1a CH₃).

1196 2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン-5' -
(フェニル ジメトキシ グルタミニル ホスホールアミデート

収率 = 33%

³¹P (CDC₁₂) : 4.14, 4.76

¹H (CDC₁₃) : 1.81, 1.85 (5CH₃) ; 1.91-2.18 (m, 2H, CH₂ Gln) ; 2.24-2.36 (m, 2H, CH₂ Gln) ; 3.64 (s, 3H, NMe) ; 3.69 (s, 3H, OMe) ; 3.92-4.21 (m, 2H, H5') ; 4.23-4.42 (m, 2H, CH Gln, NH Gln) ; 5.00 (m, 1H, H4') ; 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.31 (m, 1H, H3') ; 7.01 (m, 1H, H1') , 7.03-7.34 (m, 6H, Ph, H6) ; 9.49 (s, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12.32-12.36 (5CH₃) ; 29.01-29.42 (CH₂ Gln) ; 52.65 (OMe) ; 53.65-53.92 (CH₂ Gln) ; 66.63-67.33 (C5') ; 84.48-84.71 (C4') ; 89.57

-89.83 (C1') ; 111.29 - 111.44 (C5) ; 119.98
 -120.22 (Ph) ; 125.21 - 125.26 (Ph) ; 127.39

-127.50 (C2') ; 129.74 - 129.78 (Ph) ; 133.0
 0 - 133.25 (C3') ; 135.60 - 135.90 (C6) ; 150.
 98 (C2) ; 164.00 - 164.09 (C4) ; 172.96 - 173.
 23 (CO, CON)

質量 (ES) : C₂₃H₂₉N₄O₉P : 536 (M⁺, 100) ; 537 (MH⁺, 3
 2)

1214 - 2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン-5'
' - (フェニル ジメトキシ アスパラギニル) ホスホールアミデート

収率 = 75%

³¹P (CDC₁₃) : 1.15, 2.20

¹H (CDC₁₃) : 1.81, 1.86 (s, 3H, 5CH₃) ; 2.49 - 2.
 .92 (m, 2H, CH₂ Asn) ; 3.64 (s, 3H, NMe) ; 3.7
 2 (s, 3H, OMe) ; 4.04 - 4.26 (m, 2H, H5') ; 4.28
 - 4.43 (m, 2H, CH Asn, NH Asn) ; 5.05 (m, 1H,
 H4') ; 5.89 (m, 1H, H2') ; 6.31 (m, 1H, H3') ; 7
 .01 (m, 1H, H1') , 7.14 - 7.33 (m, 6H, Ph, H6) ;
 8.46 (s, 1H, NH)

¹³C (CDC₁₃) : 12.28 (5CH₃) ; 51.01 (CH Asn) ; 5
 2.09 (OMe) ; 52.94 (CH₂ Asn) ; 84.75 (C4') ;
 89.60 (C1')

) ; 111.30 (C5) ; 125 - 130 (Ph) ; 127.32 - 127.
 48 (C2') ; 133.10 - 133.41 (C3') ; 135.94 (C6
)

質量 (ES) : C₂₂H₂₇N₄O₉P : 522 (M⁺, 100) ; 523 (MH⁺, 3
 1)

1 2 1 5 - 2' , 3' -ジデオキシ-2' , 3' -ジデヒドロチミジン-5'
' - (フェニル メトキシトリプトファニル) ホスホールアミデート

収率 = 100%

^{31}P (CDC₁₃) : 4. 15, 4. 57

^1H (CDC₁₃) : 1. 74 (s, 3H, 5CH₃) ; 3. 16 (m, 2H, CH₂ Trp) ; 3. 60 (s, 3H, OMe) ; 3. 75 - 4. 05 (m, 2H, H5') ; 4. 10 - 4. 33 (m, 2H, CH Trp, NH Trp) ; 4. 84 (m, 1H, H4') ; 5. 79 (m, 1H, H2') ; 6. 15 (m, 1H, H3') ; 6. 86 (m, 1H, H1') ; 6. 91 (m, 1H, H6) ; 7. 00 - 7. 49 (m, 10H, Ar) ; 8. 45 (s, 1H, NH Trp) ; 9. 14 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDC₁₃) : 14. 75 (5CH₃) ; 32. 46 (CH₂ Trp) ; 54. 91 (CH Trp) ; 57. 53 - 57. 61 (OMe) ; 69 (C5') ; 87. 06 (C4') ; 92. 03 - 92. 25 (C1') ; 111. 63 (C5) ; 127. 60 (C2') ; 135. 45 - 1

35. 83 (C3') ; 138. 11 - 138. 62 (C6) ; 152. 78 - 153. 41 (C2) ; 166. 28 - 166. 40 (C4) ; 175. 85 (CO)

質量 (ES) : C₂₈H₂₈N₄O₉P : 579 (M⁺, 100) ; 580 (M⁺, 43)

462 3' -デオキシ-3' -B-アジドチミジン 5' - (フェニル メトキシリラニニル)

ホスホールアミデート

^1H (CDC₁₃) : 1. 39 (d, 3H, J = 7. 2 Hz, CH₃ ala), 1. 94 (s, 3H 5-Me), 2. 15 (d, 1H, J = 15. 5 Hz, H2'), 2. 68 - 2. 79 (m, 1H, H2'), 3. 72 (s, 3H, OMe), 3. 90 - 4. 50 (m, 6H, H3' + H4' + H5' + NH + CH ala), 6. 18 (dd, 1H, J = 7. 5 及び 3. 1 Hz, H1'), 7.

1 - 7 . 4 (m , 6 H , Ph + H₆) , 8 . 8 2 (b s , 1 H , NH) .

¹³C (CDC₁₃) : 12 . 6 7 (5-Me) , 20 . 9 6 , 21 . 2 9 (a 1 a-Me) , 38 . 5 0 (C_{2'}) , 50 . 1 6 , 50 . 2 8 (CH a 1 a) , 52 . 5 7 (OMe a 1 a) , 60 . 7 4 (C_{3'}) , 64 . 4 3 (C_{5'}) , 80 . 1 7 (C_{4'}) , 83 . 9 3 (C_{1'}) , 111 . 2 1 (C₅) , 120 . 1 1 (Ar₂) , 125 . 1 8 (Ar₄) , 129 . 7 3 (Ar₃) , 135 . 1 8 (C₆) , 159 . 9 6 (Ar₁) , 150 . 3 0 (C₄) , 163 . 4

9 (C₂) , 173 . 8 4 (CO a 1 a) .

³¹P (CDC₁₃) : 1 . 5 5

IR (CDC₁₃) : 3216 , 2113 , 1685 cm⁻¹.

質量 : 509 . 1543 (MH⁺, 40%) , 計算値 509 . 1549 , 340 (12) , 250 (17) , 200 (18) .

HPLC : RT = 28 . 48 分

536 3' - デオキシ - 3' β - アジドチミジン 5' - (m - トリフルオロメチルフェニルメトキシリラニル) ホスホールアミデート

¹H (CDC₁₃) : 1 . 3 9 , 1 . 4 0 (d , 3 H , J = 7 . 2 Hz , Me - a 1 a) , 1 . 9 2 , 1 . 9 3 (s , 3 H , 5 - CH₃) , 2 . 1 5 (d , 1 H , J = 15 . 1 Hz , H_{2'}) , 2 . 7 1 - 2 . 8 0 (m , 1 H , H_{2'}) , 3 . 7 0 , 3 . 7 1 (s , 3 H , OMe) , 3 . 9 0 - 4 . 5 0 (m , 6 H , H_{3'} + H_{4'} + H_{5'} + NH + CH a 1 a) , 6 . 1 9 (dd , 1 H , J = 7 . 7 及び 3 . 3 Hz , H_{1'}) , 7 . 4 1 - 7 . 4 6 (m , 5 H , Ph + H₆) , 9 . 5 2 (bs , 1 H , NH) .

¹³C (CDC₁₃) : 12 . 5 8 (5-Me) , 20 . 7 5 , 20 . 8 3 (CH₃ a 1 a) , 38 . 3 3 , 38 . 4 4 (C_{2'}) , 50 . 1 5 , 50 . 2 9 (CH a 1 a) , 52 . 5 5 (OMe a 1 a) , 60 . 7 7 (C_{3'}) , 64 . 7 2 (C_{5'}) , 80 . 0 5 , 80 . 3 5 (d , J = 6 . 8 H

z, C 4'), 83.94 (C 1'), 111.25 (C 5), 117.43 (A r 2), 121.81, 121.86 (A r 4), 123.37 (q, J = 27.3 Hz, C F₃), 123.74 (A r 6), 130.35 (A r 5), 132.11 (q, J = 3.3 Hz, A r 3), 135.11 (C 6), 150.49 (C 4), 150.62 (A r 1), 163.78 (C 2), 173.68, 173.87 (d, J = 7.8 Hz, C O a 1 a).

³¹P : 2.69

質量 : 577 (M H⁺, 40%) 340 (13), 268 (14), 250 (12).

H P L C : R T = 30.66 分

550 3'-デオキシ-3'-β-アジドチミジン 5'-(3,5-ジクロロフェニル メトキシリラニル) ホスホールアミデート

¹H (C D C 1₃) : 1.42 (d, 3H, J = 6.8 Hz, M e - a 1 a), 1.94, 1.95 (d, 3H, J = 1.2 Hz, 5-C H₃), 2.17, 2.18 (d, 1H, J = 15.1 Hz, H 2'), 2.76-2.85 (m, 1H, H 2'), 3.74, 3.75 (s, 3H, O M e), 3.90-4.50 (m, 6H, H 3' + H 4' + H 5' + N H + C H a 1 a), 6.20 (d d, 1H, J = 7.7 及び 3.3 Hz, H 1'), 7.19 (m, 2H, A r 2), 7.27 (s, 1H, A r 4), 7.41, 7.42 (s, 1H, H 6), 9.04 (b s, 1H, N H).

¹³C : 12.65 (5-M e), 20.85, 20.91 (C H₃ a 1 a), 38.38, 38.48 (C 2'), 50.18, 50.29 (C H a 1 a), 52.68 (O M e a 1 a), 60.77 (C 3'), 64.86, 64.93 (C 5'), 79.80, 80.20 (d, J = 8 Hz, C 4'), 83.97 (C 1'), 111.35 (C 5), 117.28, 119.38 (d, J = 6 Hz, A r 2), 125.58 (A r 4), 135.10 (C 6), 135.46, 135.50 (A r 3), 145.35 (A r 1), 150.36 (C 4), 163.61 (C 2), 173.64, 173.79 (C O a 1 a).

³¹P : 2.83

質量 : 577, 579, 581 (M H⁺ 5:3:1:) 307, 309, 311 (12:8:2), 289 (10)

In vitro テスト

従来記載される通り (Balzarini et al. AIDS(1991), 5, 21-28) 細胞を H I V - 1 に感染させた。簡単に説明すると、ミリリットル当り 5×10^5 個の細胞を、細胞懸濁液ミリリットル当り 100CCID_{50} (50% 細胞培地感染用量) の H I V - 1 又は H I V - 2 に感染させた。続いて $100\mu\text{L}$ の感染された細胞の懸濁液を、マイクロタイタープレートウエルに移し、 $100\mu\text{L}$ の適切な希釈度の試験化合物と混合した。4日後、H I V 感染細胞培地中の巨細胞の形成が顕微鏡的に記録され (CEM)、5日後、H I V 感染細胞培地のトリパンブルー染色で生存細胞の数を決定した (MT4)。50% 有効濃度 (EC₅₀) 及び 50% 細胞毒性濃度 (CC₅₀) を、巨細胞の数が 50% 減少するのに必要な化合物の濃度、又はウイルス感染した又は偽感染 (mock-infected) した細胞培地中の生細胞数により、それぞれ決定した。

化合物の抗 H I V - 1 活性及び毒性は、2つの細胞系において評価された。

C 8 1 6 6 細胞 細胞を 10% ウシ血清を伴う R P M I 1 6 4 0 中で育成した。マイクロタイターウエルプレート当り 4×10^4 個の細胞を、5倍の希釈度の化合物と混合し、続いて 10CCID_{50} 単位の H I V - 1 の I I I - B 株を添加し、5-7日インキュベートした (Betbeder et al. Antiviral Chem. Chemother. 1, 241-247, 1990)。融合細胞の形成を感染 2 日後に試験した。培養液を 5-7 日に回収し、E L I S

A で g p 1 2 0 抗原産生を測定した (Mahmood and Hay, J. Immunol. Meth., 151, 9-13, 1992)。EC₅₀ は、g p 1 2 0 産生を 50% 減少させるのに必要なその薬物の濃度 (μM) である。感染又は非感染細胞の細胞生存能は、MTT-Formazan の方法に従って評価した (Pauwels et al. J. Virol. Meth. 20, 309-321, 1988)。

J M 細胞 A Z T 及び多くのその誘導体の抗ウイルス効果に対して比較的耐性で

ある J M 細胞を、 H I V - 1 株に感染させ、化合物の抗ウイルス及び毒性の効果を C 8 1 6 6 細胞と同様に評価した。 H I V の株の G B 8 又は I I I B の両方を使用し、認められた終点において、検出されうる差異は無かった。

それぞれの評価は少なくとも 2 回の異なる機会に複数回行われ、示されたデータはそれぞれの別の評価の平均値である。

本発明の化合物は、図 2 に説明される通り、 T K + 及び T K - 細胞の両方において、 H I V 1 及び H I V 2 の両方に対し活性であることが示された。

図 2

化合物	C8166/JM中のHIV1		CEM TK+/CEM TK-中のHIV2	
	EC ₅₀	μM	EC ₅₀	μM
	C8166	JM	CEM TK ⁺	CEM TK ⁻
730	0.0008		0.0008	0.016
d 4 T (比較)	0.08		0.8	1.2
				>100

期待された通り、 d 4 T (比較) はキナーゼ欠乏細胞 (特に C E M - T K -) において活性を失い、一方本発明の化合物 730 は T K + 及び T K - の両方において H I V 1 及び H I V 2 の両方に対し良好な活性を保持した。本発明の化合物 730 は T K - 細胞において d 4 T より > 1 0 0 0 倍有力である。驚くべきことに、この化合物は C E M - T K + における評価において、 d 4 T より 1 0 0 倍有力であった。

本発明の化合物の有力な活性は、表 3 に示すデータによりさらに支持される。表 3 においては、一連の本発明の化合物の、活性、毒性及び選択性指標が説明される。

ホスフェート誘導体の、増強された抗ウイルス効力及び減少した細胞毒性は、選択性指標 (C C₅₀ / E C₅₀ として規定される) の非常に大きな改善をもたらし、これは d 4 T (比較) と比べての著名な i n v i v o 効率の改善を証左する。

本発明の化合物が d 4 T 又は A Z T と異なる経路を介し作用する証拠が、表 4 のデータにより提供される。

見られる通り、 d 4 T (比較) の効力はヌクレオシド耐性株においてより多く

減少しているのに対し本発明の化合物の効力は、広く維持されている。従って、本発明の化合物は従来のヌクレオシド5'トリホスフェート経路を介して主に作用するのではないことは明らかである。

C E M 及び M T 4 細胞 (400, 000 細胞 / m l において) 及び P B L 細胞 (2, 000, 000 細胞 / m l において) を異なる濃度の [³H] 324 にさらし、37°Cで24

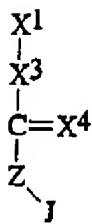
時間インキュベートした。続いて細胞を冷P B S で2回洗浄し細胞ペレットに400 μl の冷メタノール 66% を添加した。氷上で10分間放置した後、細胞抽出物を遠心し上清を H P L C で分析した。表5に示す通り、細胞内 D 4 T - M P (モノホスフェート) レベルは、テストされた3つの細胞系全てにおいて、324 の初濃度に比例して増加した。しかしながら、D 4 T - T P (トリホスフェート) レベルの増加は、25 μM より高い (C E M 及び M T 4 細胞において) 又は 1.0 μM より高い (P B Lにおいて) 324 の初濃度において少なくなった。驚くべきことに、ある代謝物 (Xとする) が、3つ全ての細胞種において実質的に且つ際だって蓄積した。この蓄積は、324 初期濃度に比例し、またしても、C E M 及び M T 4 細胞より、P B Lにおいてより少なかった。

324 の 1 mM を、高濃度のブタ肝臓エステラーゼと、5 mM MgCl₂ を含むトリス-HCl 緩衝液中 37°C でインキュベートした場合、時間依存的な代謝物の形成が観察された。この代謝物は、もとの(intact)細胞を [³H] 324 とインキュベートした後の細胞抽出物中に見いだされた前記際だった代謝物 (X) と共に溶出された。代謝物 X は式 (10) の化合物と対応し、ここで Y は酸素であり、X¹ は NH であり、X² は酸素であり、B はチミンであり、R¹ は Me であり、R² は水素である。

拡大された範囲の化合物のデータが表6 (d 4 T類似物) 及び表7 (ジデオキシ及び3' - β - 置換ヌクレオシド類似物) に示される。この中で：-

C p d 及び I n i t : 化合物の参考番号を示す；

Y : 基 : -



を示す；

Z：デオキシリボース糖上の3' - 置換体を示し、ここで置換体は、「 β 」方向 (R^{10}) を示す「up」と示されていない限り、「 α 」方向 (R^9) である；

B： β 方向中のC1'に存在するヘテロ環核酸塩基を示し；慣用の一文字塩基コードが使用され；ピリミジン置換体はC5上である。

データ欄は、順番に：

HIV1 MT4 : MT4細胞中のHIV-1の阻害のEC₅₀のμM。

HIV2 MT4 : MT4細胞中のHIV-2の阻害のEC₅₀のμM。

CC50 MT4 : MT-4細胞に対する毒性のCC₅₀のμM。

HIV1 CEM : CEM細胞中のHIV-1の阻害のEC₅₀のμM。

HIV2 CEM : CEM細胞中のHIV-2の阻害のEC₅₀のμM。

HIV2 CEM-TK⁻ : CEM/TK⁻細胞中のHIV-2の阻害のEC₅₀のμM。

CC50 CEM : CEM細胞に対する毒性のCC₅₀のμM。

EC50 MSV : MSVの阻害のEC₅₀のμM。

MCC MSV : MSV評価における最小細胞毒性濃度。

表6のデータが表2から5に示されるものと異なる場合は、前者のデータは2以上の繰り返し実験の平均結果に關し、一方後者は個々の実験結果に關する。

表 3

番号	A r	R ¹	J	活性		選択性 CC ₅₀ /EC ₅₀ ×10 ³
				EC ₅₀	CC ₅₀	
323	4-EtPh	Me	Me	0.0032	50	15.6
324	Ph	Me	Me	0.0032	150	46.9
327	4-FPh	Me	Me	0.0032	200	62.5
526	3-CF ₃ Ph	Me	Me	0.0008	200	250
546	3, 5-Cl ₂ Ph	Me	Me	0.001	100	100
730	Ph	Me	Bzl	0.0008	400	500
776	2, 4-Br ₂ Ph	Me	Me	0.0008	100	125
779	F ₅ Ph	Me	Me	0.064	80	1.25
862	Ph	Me	Hex	0.0012	500	417
863	Ph	Me	Me	0.016	500	31.2
864	Ph	CH ₂ iPr	Me	0.016	>1000	>62.5
865	Ph	iPr	Me	0.8	>1000	>1.25
866	Ph	H	Me	0.8	>1000	>1.25
867	Ph	[CH ₂] ₂ SMe	Me	0.0016	>1000	>62.5
868	2, 4Br ₂ Ph	Me	Bzl	0.0032	500	156
877	Ph	Bzl	Bzl	0.0003	80	267
878	Ph	Bzl	tBu	0.16	150	0.9
892	Ph	Me	Cyclohex	0.0016	500	312
893	Ph	Me	tBu	0.2	>1000	>5.0
[データはC8186細胞中のHIV1についてのμM]						
比較としてのd4Tについての同様のデータ						
d4T	-	-	-	0.08	50	0.6

表4

化合物	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀	SI	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
HIV RT	81.66	81.66	CEM	CEM TK	HeLa	HeLa	
HIV1		HIV1		HIV2	HIV1	HIV1	
d4T 不活性	0.08	62.5	0.5	>100	0.86	3.38	
324 50	0.0032	62,500	0.18	0.08	n/d	n/d	
526 n/d	0.0008	>250,000	0.08	0.06	0.04	0.05	
546 n/d	0.001	>200,000	0.06	0.06	0.03	0.04	
AZT 不活性	0.008	>100,000	0.003	>100	n/d	n/d	

表5 ヒトCEM、MT4及びPBL細胞中24時間インキュベーション後の $[^3\text{H}]$ 324の代謝

代謝物	CEM						WT-4						PBL					
	代謝物 [³ H] 324 の初濃度 (μ M)																	
	0.2	1.0	5.0	25	100	500		0.2	25		0.2	25		0.2	1.0	25		
324 + D4T	7.6	47.8	228	897	4,333	16,691	7.9	1,255	2.0	12.2	245							
D4T-MP	3.9	10.8	54	490	2,259	11,359	29	394	2.4	14.2	355							
D4T-DP	1.5	5.1	21.6	75	214	430	2.0	116	0.45	1.8	15.3							
D4T-TP	10.3	37.6	177	553	691	938	22.6	535	6.6	27	14.9							
	133	628	3,164	16,193	66,359	204,442	117	14,582	17.6	97.3	1,995							

Ced	Int	AlO	Y	Z	6		HIV1 M		HIV2 M		CC50 M		HIV1 CEN		HIV2 CEN		2.CEAN		CC50 CEN		EC50 M/SV		ANGECASEU	
					HIV1	HIV2	M		HIV2	M	HIV1	CEN	HIV2	CEN	HIV1	CEN	HIV2	CEN	HIV1	CEN	HIV2	CEN	HIV1	CEN
263	AS																							
321	ASD	HeO																						
322	AS	TCEO																						
323	AS	EPhO																						
324	ASD	PhO																						
325	AS	TCEO																						
326	AS	P-O																						
345	AS	TCEO																						
400	AS	TCEO																						
401	AS	TCEO																						
402	AS	TCEO																						
403	AS	TCEO																						
404	AS	TCEO																						
406	AS	TCEO																						
407	AS	TCEO																						
446	AS																							
479	ST	IPrO																						
480	ST	BuO																						
481	ST	BuO																						
504	AS	TfEO																						
526	AS	mCF3PhO																						
546	AS	3,5,ClPhO																						
547	AS	mTEMPHO																						
551	AS	tIO																						
558	AS	PhO																						
561	AS	EPhO																						
562	AS	TCEO																						
563	AS	PhO																						
564	AS	EHO																						
730	DC	PhO																						
740	DC	MeO																						
775	DC	HO																						
776	DC	2,4-BzPhO																						
779	DC	EPhO																						
786	DC	He-O																						
787	DC	MeODipCO																						
788	DC	E-O																						

表6

Cod.	Inh	Aro	Y	Z	G	HIV1 M	HIV2 M	MCC50 M	HIV1 CEM	HIV2 CEM	2CEM IK	EC50 CEM	EC50 MSV	IC50 HSV	
189	DC	DegO	H						0.65	0.65	40	64			
190	DC	BuD	H						0.63	0.9	30	177			
191	DC	OctO	H						0.4	0.4	23	90			
192	DC	PhfO	H						0.55	0.9	40	137			
193	DC	Pro	H						0.65	0.65	33	170			
816	DC	C16O	H						0.85	0.65	15	25			
817	DC	MeO	H						0.7	0.55	20	146			
828	DC	PhO	C12NH						>10	>10		14			
829	DC	PhO	C8NH						>10	>10		23			
830	DC	PhO	BuNH						140	100	125	>250			
849	DC	PhO	BzAlaNH						23	15	10	115			
853	DC	PhO	OH						0.65	0.7	23	153			
858	DC	PhO	PrNH						>250	>250		>250			
859	DC	PhO	HxNH						>50	>50		145			
860	DC	PhO	PrfNH						>250	>250		>250			
861	DC	PhO	CNEO						1.2	0.95	17.5	>250			
862	DC	PhO	HxAlaNH						0.06	0.055	0.033	48			
863	DC	PhO	MePhenNH						0.2	0.4	34	0.8	1.35	216	
864	DC	PhO	MeLeuNH						0.2	0.5	62	1.1	2.23	0.4	
865	DC	PhO	MeValNH						3.6	11.2	>250	12.5	12.5	>250	
866	DC	PhO	McGlyNH						1.3	6.7	>250	6	6	7	
867	DC	PhO	MeIleNH						0.2	0.4	22	0.6	0.0	0.34	
868	DC	B12PhO	BzAlaNH								0.2	0.2	0.2	50	
870	DC	B12PhO	BzAlaNH								>50		12.5	180	
877	DC	PhO	BzPheNH								0.6	0.6	0.24	44	
878	DC	PhO	BuPheNH							2	2	0.65	80		
879	DC	PhO	MeProNH							>10	>10		42.5		
880	DC	PhO	PhO							25	25	75	>250		
881	DC	HO	NH2AlaNH												
892	GO(O)	PhO	CHxAlaNH						0.065	0.075	0.09	51.4			
893	GO(O)	PhO	HxAlaNH						0.85	1.1	0.74	>250			
932	ASS	PhO	Me-D-AlaNH							1	2	2.5	>250	>100	
933	DC	PhO	BzProNH							35	12.5	>50	92	>100	
949	DC	PhO	EtMeENH							0.8	0.1	0.15	166	52	>100
950	DC	PhO	Et-B-AlaNH							250	>250	>250	>100	>100	

表6 (続次)

Cpd	Init	ArO	Y	Z	B	HIV1 M		HIV2 M		CC50 M		HIV1 CEM		HIV2 CEM		CEM IK		CC50 CEM		CC50 MSV		CC50 SV	
						HIV1 M	HIV2 M	CC50 M	HIV1 CEM	HIV2 CEM	CEM IK	CC50 CEM	CC50 MSV	CC50 SV	CC50 CEM	CC50 MSV	CC50 SV	CC50 CEM	CC50 MSV	CC50 SV	CC50 CEM	CC50 MSV	CC50 SV
951	DC	PhO	EtAlaNH			—	—	—	0.1	0.07	55	25	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
978	DC	PhO	Melacto			—	—	—	40	50	>250	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
979	DC	PhO	EtlaCO			—	—	—	28	23	160	>250	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
980	DC	PhO	Melacto			—	—	—	21.5	50	>250	>250	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
981	DC	PhO	[GlycO			—	—	—	12.5	12.5	150	250	>100	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—
982	DC	PhO	MeMando			—	—	—	1.7	0.65	15	94	14	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—
983	DC	PhO	N-Meephedrin			—	—	—	>250	122	>250	>250	>100	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—
1078	SV	PhO	Me2AspNH			—	—	—	0.65	0.65	0.33	209	31.4	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1079	SV	HO	AspNH			—	—	—	1.8	2.5	70	>250	9.3	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1080	SV	HO	MeAspNH[SC]			—	—	—	3.5	5	110	>250	30.3	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1081	ASS	PhO	Me2GluNH			—	—	—	8	5.33	1.5	>250	66.9	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1083	ASS	HO	GluNH			—	—	—	0.5	5.5	>250	>250	54.6	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1095	ASS	HO	D-AlaNH			—	—	—	1.3	1.5	10	>250	0.42	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1129	SV	HO	MeDlakNH			—	—	—	2	4.5	50	>250	47.4	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1131	SV	OH	OH			—	—	—	0.4	0.6	50	>250	6.7	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1133	LB	PhO	Ergoγ-AMe			—	—	—	75	81.5	>250	>250	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1135	SV	MeO	B-AlaNH			—	—	—	10	10	15	17.5	>250	>100	>100	—	—	—	—	—	—	—	—
1137	SV	OH	B-AlaNH			—	—	—	0.95	1.6	8	>250	15.7	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1139	MW	PhO	OcraOH			—	—	—	15	15	15	66.6	>20	>20	>20	—	—	—	—	—	—	—	—
1156	LB	HO	MeINH			—	—	—	1.27	0.7	50	>250	15.2	>100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1163	LB	HO	GlyNH			—	—	—	2	5	130	>250	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1186	LB	PhO	MeDlakNH			—	—	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1187	LB	HO	PhenH			—	—	—	3.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1169	YW	PhO	ChxCH2AlaNH			—	—	—	0.04	0.04	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1190	LB	OH	VainH			—	—	—	0.7	0.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1192	LB	OH	LentH			—	—	—	1.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1193	LB	PhO	MeAlaH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1194	LB	PhO	ProH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1195	KI	PhO	MeGlutamineNH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1197	HWI	PhO	Me-[1-Ala]H			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1198	HWI	PhO	Me-GABA NH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1199	HWI	PhO	MeCaprooyNH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1200	HWI	PhO	MeOCOCMe2Ala			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1214	KI	PhO	MeAspalaGlnH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1215	KI	PhO	MeHypNH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1216	HWI	OH	β-AlaNH			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表6(続き)

Cpd	Init	ArO	Y	Z	B												
					HIV1	N	HIV2	M	CC50	M	HIV1	CEM	HIV2	CEM	EC50	NSV	MCCMSV
1217	HWT	OH				T										1.4	
1218	PS	PhO					T									<0.08	
1219	PS	PhO						T								<0.08	
1220	PS	PhO							T							0.7	
1224	HWT	OH								T						1	
1226	PS	PhO									T					<0.08	
1227	PS	PhO										T				<0.08	

表6(続き)

Cpd	Init	Aro	Y	Z	B	HIV1 M		HIV2 M		HIV1 CEM		HIV2 CEM		2.CEM.TK		CC50 CEM		EC50 MSV		MCCMSV	
						N3-up	I	3.3	11	121	27.5	40	30								
462	PB	PhO	MeAlaNH	N3-up	I	0.9	2.3	>250	3	4	>250										
499	PB	-		N3-up	I	0.45	0.9	104	1	2	3										
536	PB	mcF3PhO	MeAlaNH	N3-up	I	0.5	1	98	1.4	3	12										
550	PB	3,5Cl2PhO	MeAlaNH	N3-up	I																
569	PB	-		N3-up	U																
571	PB	PhO	MeAlaNH	N3-up	U																
637	ASS	PhO	HexNH	N3-up	T																
659	ASS	PhO	BuNH	N3-up	T																
661	ASS	PhO	C12NH	N3-up	T																
687	DC	-		N3-up	BzI																
731	DC	PhO	BzAlaNH	N3-up	T																
739	DC	MeO	MeAlaNH	N3-up	T																
774	ASS	PhO	MeAlaNH	N3-up	N-OctI																
777	DC	2,4-Bz2PhO	MeAlaNH	N3-up	T																
780	DC	FsPhO	MeAlaNH	N3-up	I																
846	ASS	PhO	CNEO	N3-up	I																
847	ASS	TfEO	CNEO	N3-up	I																
850	ASS	PhO	OH	N3-up	I																
855	ASS	TfEO	OH	N3-up	I																
856	ASS	HexO	CNEO	N3-up	I																
857	ASS	HexO	OH	N3-up	I																
941	ASS	PhO	Me-D-PhenH	N3-up	I																
1069	OW	-		H	A																
1071	ASS	HO	HOCH2AlaNH	N3-up	I																
1093	OW	PhO	MeAlaNH	H	A																
1221	CY	PhO	MeAlaNH	H	C																
1225	OW	PhO	MeAlaNH	H	I																

表7

in vivo テスト

N R M I マウス中のM S V 誘発腫瘍形成の開始、及びM S V 接種N M R I マウス

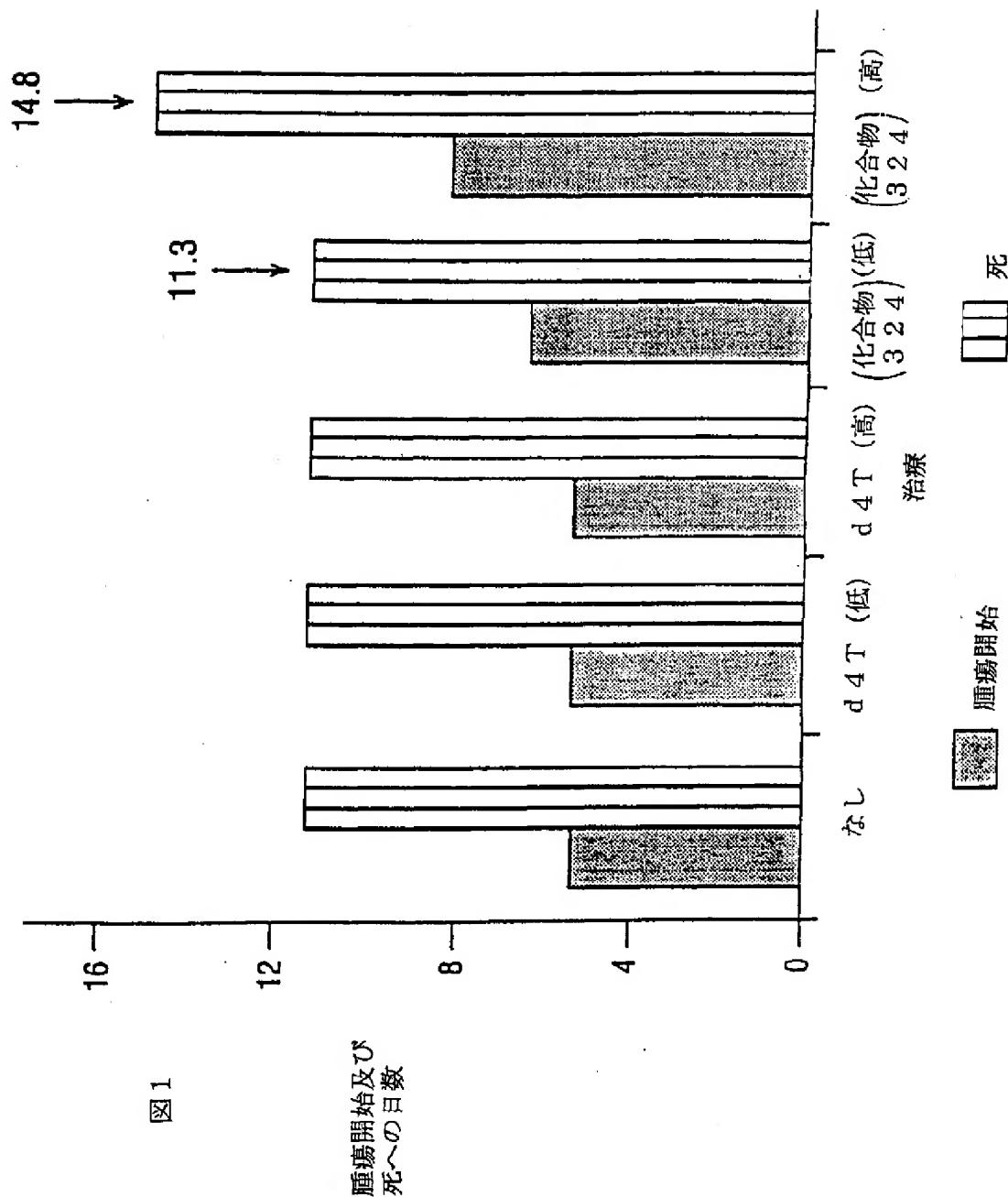
の生存におけるテスト化合物の阻害効果

モロニー肉腫ウイルス (MSV) に感染したマウスを、偽薬、又は d 4 T (2 種の用量のうち 1 つ) 又は用量のうちの 1 つと同じ (等モルの) 324 化合物で毎日治療した。

2 から 3 日令の NMR I マウス (体重 2 グラム) の左後足に、 $50 \mu l$ の MS V (ネズミ C 3 H 胚縫維芽細胞のウイルス誘発変異の in vitro 決定で 1 00 病巣形成単位と測定されたもの) を皮下 (s.c.) で接種した。感染後 4 から 5 日において、腫瘍が成長し、マウスのさらなる加齢により急速に重量が増加する。感染後 10 から 12 日以内に、マウス (体重 5 から 6 グラム) はウイルス感染により死亡する。ウイルス感染の 1 時間前に薬物治療を開始し、さらなる化合物を、i.p. でさらに 3 日間毎日与える。腫瘍開始の平均日 (± 標準偏差) 及びマウスの生存の平均日 (± 標準偏差) を計算し、非治療群 (コントロール) に対する治療群の平均の腫瘍形成の遅れ及び平均生存日の統計的有意性を、スクレーデントの両側 t 検定で評価した。

腫瘍の表れ又は死のいずれでも、d 4 T は何の検出可能な遅れをも与えなかつた一方で、高用量の化合物 324 による有意な効果が両方のパラメータで見られ、低用量において第 1 の疾患パラメータにおける効果が見られた (図 1)。

【図1】



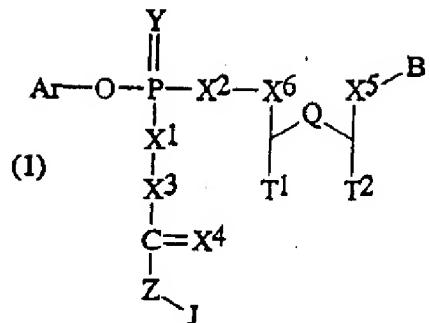
【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1997年5月20日

【補正内容】

請求の範囲

1. 式(1)の化合物



ここで、Arはアリール基であり；

Yは酸素又は硫黄であり；

X¹はO、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X²-X⁶は無くてもよく；又はX⁶はCH₂でX²は(X¹とは独立に)O、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X³はC₁₋₆アルキル基であり；

X⁴は酸素又はCH₂であり；

X⁵は無くてもよく、又はCH₂であり；

ZはO、NR⁵、S、アルキル及びアリール基から選択され、ここでR⁵は水素、アルキル及びア

リール基から選択され；

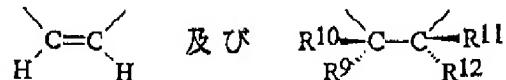
Jは水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択され

；

QはO、N R⁶、S、C R⁶ R⁷、C R⁶ W³及びC W³ W⁴から選択され
、ここでR⁶及びR⁷は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；

W³及びW⁴はヘテロ原子であり；

T¹及びT²は独立に水素及びC H₂ R⁸から選択され、ここではR⁸は
H、OH及びFから選択され；又はT¹及びT²は一緒に結合し、結合物は基



から選択され、

ここでR⁹はH、ハロゲン、CN、NH₂、CO-アルキル及びア
ルキルから選択され；

R¹⁰、R¹¹及びR¹²は独立にH、N₃、ハロゲン、CN、NH₂、
CO-アルキル及びアルキルから選択され；

Bはプリン又はビリミジン塩基であり、但しBは天然ウラシル塩基で
はない；

又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

2. 請求項1記載の化合物であって、

Yが酸素であり；

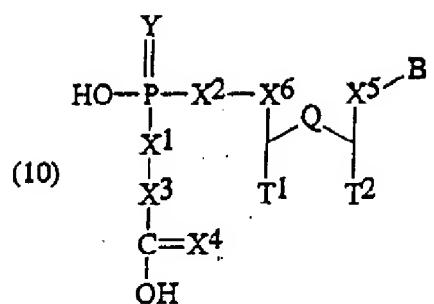
X¹がNHであり；

X³がC H R¹であり、ここでR¹はH、アルキル及びアリール基から選択され
；

X⁴が酸素であり；且つ

Zが酸素である化合物。

3. 式(10)の化合物



又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PL./GB 96/00580												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07H19/10 C07H19/20 A61K31/70 C07F9/6512 C07F9/6524 A61K31/675														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC 6 C07H A61K C07F														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;"> FEBS LETTERS, vol. 351, no. 1, 1994, AMSTERDAM NL, pages 11-14, XP000578147 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Certain phosphoramidate derivatives of dideoxy uridine (ddU) are active against HIV and successfully bypass thymidine kinase" see the whole document --- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 8, 1993, pages 1048-1052, XP000578135 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT" cited in the application see the whole document --- -/-/ </td> <td style="padding: 2px;">1,2,8, 12-18</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">1,2,8,9, 12-18</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	FEBS LETTERS, vol. 351, no. 1, 1994, AMSTERDAM NL, pages 11-14, XP000578147 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Certain phosphoramidate derivatives of dideoxy uridine (ddU) are active against HIV and successfully bypass thymidine kinase" see the whole document --- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 8, 1993, pages 1048-1052, XP000578135 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT" cited in the application see the whole document --- -/-/	1,2,8, 12-18	X		1,2,8,9, 12-18			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	FEBS LETTERS, vol. 351, no. 1, 1994, AMSTERDAM NL, pages 11-14, XP000578147 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Certain phosphoramidate derivatives of dideoxy uridine (ddU) are active against HIV and successfully bypass thymidine kinase" see the whole document --- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 8, 1993, pages 1048-1052, XP000578135 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT" cited in the application see the whole document --- -/-/	1,2,8, 12-18												
X		1,2,8,9, 12-18												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.												
<small>* Special categories of cited documents :</small> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed <small>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family</small>														
Date of the actual completion of the international search 14 August 1996	Date of mailing of the international search report 04-09-1996													
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 38/8 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Day, G													

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 96/00580

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 2, no. 7, 1992, OXFORD, UK, pages 701-704, XP000578777 MC GUIGAN C ET AL: "Aryl phosphate derivatives of AZT inhibit HIV replication in cells where the nucleoside is poorly active" see the whole document ---	1,2,8,9, 12-18
X	ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 17, no. 4, 1992, pages 311-321, XP000578782 MC GUIGAN C ET AL: "Aryl phosphates derivatives of AZT retain activity against HIV1 in cell lines which are resistant to the action of AZT" see the whole document ---	1,2,8,9, 12-18
P,X	ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY, vol. 7, no. 1, 1996, pages 31-36, XP000578787 MC GUIGAN C ET AL: "Phosphoramidates as potent prodrugs of anti-HIV nucleotides: studies in the amino region" see the whole document ---	1,2,5-7, 12-18
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 21, 1994, pages 3534-3541, XP000578132 FRANCHETTI P ET AL: "Synthesis and Evaluation of the Anti-HIV Activity of Aza and Deaza Analogs of IsoddA and Their Phosphates as Prodrugs" see page 3537 ---	1,12-18
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 12, 10 June 1994, pages 1857-1864, XP000564485 STARRETT J E ET AL: "SYNTHESIS, ORAL BIOAVAILABILITY DETERMINATION, AND IN VITRO EVALUATION OF PRODRUGS OF THE ANTIVIRAL AGENT 3-(PHOSPHONOMETHOXY) ETHYLADENINE (PMEA)" see page 1858 -----	10.11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	International application No. PCT/GB96/00580
--	---

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark : Although claim 16 is directed to the treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds (rule 39.1 (iv) PCT).

2. **Claims Nos.:**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶ 識別記号
 C 07 F 9/6524 F I
 C 07 H 19/20 C 07 F 9/6524
 C 07 H 19/20

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
 DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
 U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF
 , CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
 SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S
 Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD
 , RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ
 , BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ,
 DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, I
 S, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR
 , LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,
 MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S
 D, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT
 , UA, UG, US, UZ, VN

(72) 発明者 マクグィーガン, クリストファー
 イギリス国カーディフ・シーエフ4・2イ
 一エイチ, ホィットチャーチ, アルフリー
 ダ・ロード・2
 (72) 発明者 バルザリーニ, ヤン
 ベルギー国ベー-3001・ヘヴァリー, カペ
 ルドレーフ・20